

Thesis

MUNICH

1967

**Coxsackie-Myocarditis
und Coxsackie-Perikarditis
bei Erwachsenen**

HERBERT HANATSCHEK

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153307_0034

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
DIREKTOR: PROF. DR. W. SEITZ

COXSACKIE - MYOCARDITIS
UND
COXSACKIE - PERIKARDITIS
BEI ERWACHSENEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Herbert H a n a t s c h e k
aus Branitz

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. N. ZÖLLNER

Dekan: Prof. Dr. M. KIESE

Tag der mündlichen Prüfung: 18.4.1967

I n h a l t

Virale Myocarditis und virale Perikarditis	5
Virologie der Coxsackie-Infektion	12
Virologische Diagnostik	19
Coxsackie-Krankheitsbilder	24
Coxsackie-Myocarditis	28
A. Bei Kleinstkindern	28
B. Bei Erwachsenen	36
Coxsackie-Perikarditis	76
Therapie der Coxsackie-Myo- und Perikarditis	104
Zusammenfassung	107
Literaturverzeichnis	110

VIRALE MYOCARDITIS

Die Diagnose einer viralen Myocarditis gewinnt zunehmend an Aktualität seit in den letzten Jahren den Virusinfektionen eine vornehmliche Stellung unter den möglichen Ursachen einer Myocarditis eingeräumt werden musste.

Wenn wir von der allergischen und rheumatischen Ätiologie absehen, so sind es vorwiegend Infektionskrankheiten bakterieller, rikettsialer und viraler Art, in deren Verlauf sich Herzmuskelentzündungen einstellen können. Neben der besonderen Form der Myocarditis bei Scharlach und Diphtherie finden sich Myocarditiden bekanntlich bei Tuberkulose, Sepsis, Typhus und Lues. Aber die allergischen, rheumatischen und bakteriellen Myocarditiden machen zusammen noch nicht einmal 30% der autopsisch erfassten Herzmuskelentzündungen aus. Im Jahre 1947 mussten GORE u. SAPHIR bei einer Untersuchung von 1042 Fällen von Myocarditis noch 75% als idiopathisch bzw. ätiologisch ungeklärt bezeichnen. Morphologisch handelte es sich bei diesen um interstitielle Entzündungen mit unterschiedlicher Beteiligung des Muskelparenchyms und mehr oder weniger ausgeprägter Fibrosierung. FIEDLER hatte 1899 unter den idiopathischen Myocarditiden aus pathologisch-anatomischer Sicht eine Form besonders herausgestellt, die er als isolierte, interstitielle Myocarditis bezeichnete, weil die entzündlichen Vorgänge lediglich auf das Interstitium beschränkt waren und keine Affektion der Muskelfasern erkennen liessen. Namhafte Forscher glauben, dass sie nur eine graduelle Variante interstitieller Myocarditis ist (SAPHIR; STÖBER). Synonima wie akute, aseptische Myocarditis, akute interstitielle Myocarditis, isolierte Fiedlersche Myocarditis und akute idiopathische Myocarditis werden bis heute bei Myocarditiden un-

geklärter Ätiologie angewandt, wobei sie klinische und pathologisch-anatomische Aspekte vermengen. Nach dem jetzigen Stand der Kenntnisse können wir mit STÖBER, SEIFERT, SAPHIR und STÄMLER annehmen, dass der grösste Teil dieser idiopathischen Myocarditiden viralen Ursprungs ist.

Das Wissen um die virale Genese vieler Myocarditiden ist von Wichtigkeit, weil bestimmte Viruserkrankungen nicht immer in ihren festumrissenen Krankheitsbildern, sondern häufig uncharakteristisch und auch inapparent auftreten, sodass die Grundkrankheit unbemerkt bleiben, und eine vorhandene Myocarditis als scheinbar selbständige Erkrankung imponieren kann. Die serologische Virus-Diagnostik vermag durch den Nachweis neutralisierender und komplementbindender Antikörper noch retrospektiv die virale Ätiologie solcher Myocarditiden wahrscheinlich zu machen. Die Bezeichnung idiopathisch ist nur noch jenen Fällen vorbehalten, bei denen ein ätiologisches Agens auch mit den häutigen Mitteln nicht zu eruieren ist.

In Tabelle 1 sind die Viruserkrankungen aufgeführt, in deren Verlauf akute Myocarditiden beobachtet worden sind. Von diesen haben die Coxsackie-Infektionen zunehmende Bedeutung erlangt.

Wegen ähnlicher physikalischer und biologischer Eigenschaften werden die Coxsackie-Viren mit Polio- und ECHO-Viren zu den sog. Enteroviren zusammengefasst. Neben gemeinsamer Vermehrungsfähigkeit im Darmtrakt und saisonalem Auftreten im Sommer und Herbst zeigen gerade sie die Neigung, mehr in Form uncharakteristischer und inapparenter Infekte aufzutreten als in definierten Krankheitsbildern. Sie befallen bevorzugt das Zentralnervensystem und die quergestreifte Muskulatur aber auch die visceralen Organe. Die Affinität zur quergestreiften Muskulatur einschliesslich der des Herzens und zu den visceralen Organen ist bei den Coxsackie-Viren am stärk-

sten. Sie vermögen ein buntes Spektrum von Krankheitsbildern zu erzeugen.

Tab. 1

Viruskrankheiten mit Myocarditis

Infektionen	Autoren
Corsackie	Im Text.
Poliomyelitis	DOLGOPOL u. CYAN; CLARK; LUDDEN; THELO; BATES; GORE u. SAPHIR; BENGTSON u. NORDENSTAM; SAPHIR et al.; WOODWARD et al.; JUNGEBLUTH et al.
Virus-Grippe	GILES u. SHUTTLEWORTH; FINLAND; WOODWARD et al.; BORDEN.
Masern	DEGEN; ROSS; GOLDFINGER et al.; BABOTT u. GORDEON.
Varizellen	HACKEL.
Pocken	LYON; ANDERSON et al.;
Parotitis epidemica	GRUNDLER; WENDKOS u. NOLL; ROSEN- BERG; GORE et al.
Mononucleosis infectiosa	GILL; FISH et al.
Hepatitis epidemica	SAPHIR et al.; WOODWARD et al.
Zytomegalie	SEIFERT;
Tropische Virus- krankheiten	CANELL;

Von den Polioviren ist seit langem bekannt, dass sie zu Myocarditis führen können. Bei obduzierten paralytischen Fällen wurde nicht selten eine interstitielle Myocarditis festgestellt (ROBERTSON; CLARK; LUDDEN; THELO; DOLGOPOL et al.).

Diese war aber nicht die Ursache des letalen Verlaufs. THELO fand im Jahre 1949 bei allen autopsischen Fällen von Poliomyelitis auch eine interstitielle Myocarditis, also in 100%, während der Prozentsatz in den anderen Jahren 33-66% betrug. HORSTMANN gelang es 1947 und JUNGEBLUTH 1951 Polioviren aus dem Herzmuskel zu isolieren.

Die dritte Gruppe der Enteroviren, die sog. ECHO-Viren, führen kaum zu Myocarditis. Sie sind weitverbreitete Darmschmarotzer und rufen uncharakteristische Allgemeininfekte, Sommerdiarrhoen, fieberhafte Exantheme und aseptische Meningitis hervor. Nach MELNICK sind sie bei aseptischer Meningitis stärker ursächlich beteiligt als Polio- und Coxsackie-Viren.

In der klinischen Diagnostik der Myocarditis steht das EKG wie früher an erster Stelle. Darüberhinaus haben in den letzten Jahren auch die Serum-Enzyme für die Diagnose Bedeutung erlangt. Die an den Herzmuskelfasern im Frühstadium der Entzündung eintretende Permeabilitätsstörung führt zum Ausströmen zellständiger Enzyme, die im Serum eine Erhöhung der Fermentaktivität bewirken. Nicht selten findet sich deshalb bei akuter Myocarditis ein Anstieg der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), der Kreatininphosphokinase (CPK) und der Lactat-Dehydrogenase (LDH). Insbesondere ist die Erhöhung der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) bei normaler Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) für die Affektion des Herzmuskels charakteristisch (AMELUNG). Elektrokardiogramm und Serum-Enzym-Diagnostik sind aber nur im Kindesalter und bei Jugendlichen für eine Myocarditis weitgehend pathognomonisch. In den sog. coronargefährdeten Lebensaltern können die gleichen Veränderungen auch durch Herzinfarkte auf gefäßsklerotischer Basis hervorgerufen sein. Wegen der Notwendigkeit einer differentialdiagnostischen Abgrenzung gegen Herzinfarktfolgen ist die Diagnose der viralen Myocarditis

in diesen Altersgruppen nicht leicht.

STICKL wies 1963 auf pathogenetische Probleme hin, die sich insbesondere bei der viralen Myocarditis der Erwachsenen ergeben haben. Für die Erkrankungen im Säuglings- und Kleinkindesalter wird an der Virusabsiedlung im Myocard als Ursache der Myocarditis nicht gezweifelt, da es bei Säuglingen und Kleinkindern mehrfach gelang, das Virus aus dem Herzmuskel zu isolieren. Bei Erwachsenen war eine Virusisolierung aus dem Myocard bislang nicht geglückt. Da aber an einer kausalen Beziehung zwischen Viruserkrankung und Myocarditis der Erwachsenen kein Zweifel bestand, wurden auch andere Entstehungstheorien zur Diskussion gestellt. So könne eine Myocarditis vielleicht durch ein "Virustoxin" fern vom Ort der Virusansiedlung, ähnlich den Verhältnissen bei Diphtherie und Scharlach ausgelöst werden. Auch Autoimmunisations- und Hypersensibilisierungsvorgänge wurden in den letzten Jahren zunehmend diskutiert (WOODWARD; DAVIES u. GERRY; SMITH; WOLFF u. GRUNFELD; DRESSLER). WOODWARD hatte tierexperimentell festgestellt, dass Kaninchen gegen injizierte Rattenherzzellen Antikörper bilden. Es gelang so ein cardiotoxisches Serum herzustellen. Injizierte man dieses Serum normalen Ratten, so entstand bei diesen eine leichte interstitielle Myocardreaktion. Wurden die so vorbehandelten Tiere zusätzlich noch einer bakteriellen Infektion ausgesetzt, so entwickelte sich eine frische, diffuse Myocarditis. Analog konnte SMADEL auch ein nephrotoxisches Serum herstellen. Antiherz-Antikörper wurden beim Menschen bisher beim rheumatischen Fieber, beim Postcardiotomie-Syndrom, beim "post-myocardial-infarction syndrome" und bei einigen Fällen idiopathischer Myocarditis nachgewiesen (DRESSLER; SEGAL u. TABATZNIK; SANDERS). Es erscheint vorstellbar, dass einmal geschädigte und gegen ein Antigen sensibilisierte Herzmuskelfasern, Endothelien und Membranen bei erneuter Infektion gegen dieses oder gegen ein heterologes Antigen früherer Ex-

position ungünstig reagieren können. Solche Hypersensibilisierungsvorgänge wurden nicht allein bei akuter Myocarditis, sondern auch bei akuter Pericarditis erörtert, insbesondere bei der sog. akuten, benignen, unspezifischen Perikarditis, jenem Syndrom, das BARNES u. BURCHEL 1942 innerhalb der idiopathischen Perikarditiden wegen besonderer akuter Symptomatik und günstiger Prognose abgegrenzt hatten. Da man es öfter nach Herzoperationen und Brustwandtraumen sah, wurde die akute, benigne, Perikarditis in diesen Fällen mit Autoimmunisationsvorgängen in Zusammenhang gebracht (SMITH; DAVIES u. GERRY; DRESSLER). Neben der seit Alters bekannten urämischen, rheumatischen, tuberkulösen, pyogenen, neoplasmatischen und Infarkt-Ätiologie der Perikarditis gelang es in den letzten Jahren für den verbleibenden Teil idiopathischer Perikarditiden noch andere Entstehungsursachen zu ermitteln. So konnte insbesondere für die akute, benigne, unspezifische Perikarditis in manchen Fällen eine Medikament-allergische (YATES u. OLSON), eine protozonale (HAKALI et al.; ADAMS), eine mykotische (LARSON u. SCHERP) und eine rikettsiale Genese (JARNIAU) festgestellt werden. In den meisten Fällen aber gelang der Nachweis einer Virus-Ätiologie. Damit dürfte der Anteil idiopathischer Perikarditiden, den SODEMANN u. SCHMITH im Jahre 1960 nach einer Untersuchung von 240 Fällen noch mit 23% angaben, erheblich verringert worden sein. Dies ist vornehmlich den Fortschritten der virologischen Diagnostik zu verdanken. Während somit für die akute Myocarditis und akute Perikarditis eine Virus-Ätiologie ermittelt worden ist, konnte eine virale Endokarditis mit Befall der Herzklappen bisher nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden. In Tabelle 2 sind die Virus-Infektionen aufgeführt, bei denen akute, benigne, unspezifische Perikarditis beobachtet worden ist. Die Coxsackie-Infektionen scheinen auch bei diesen den grössten Anteil zu haben.

Tab. 2

Viruskrankheiten mit Perikarditis

Coxsackie	Im Text.
Virus-Grippe	ADAMS; SILBER; WOODWARD et al.; GILES u. SHUTTLEWORTH;
Varizellen	MANDELBAUM; HACKEL;
Mumps	KLEINFELD et al.
Mononucleosis infectiosa	MILLER; SHUGOL; ROSEMAN; GARDNER;
Lymphogranulomatosis	SHELDON; MERAB;
Atypische Pneumonie	FINKELSTEIN;
REITER - Syndrom	CZONKA

V i r o l o g i e d e r C o x s a c k i e - I n f e k t i o n

Das Cocksackie- Virus wurde im Jahre 1947 von DALLDORF u. SYCLES entdeckt. Sie isolierten es aus Stuhlproben von zwei an paralytischer Poliomyelitis erkrankten Kindern aus Cocksackie, einem Städtchen in der Nähe von New York. Nach dem Ort der Entdeckung erhielt es seinen Namen.

Virus-Stämme und Virus- Typen. Die nosologische Bedeutung des neugezüchteten Virus war unbekannt. Gegenüber den Polio- viren zeigte es zwei charakteristische Unterschiede:

1. Es liess sich nur auf infantilen bis 3 Tage alten Säuglingsmäusen und Säuglingshamstern weiterzüchten.
2. Es bewirkte bei den Versuchstieren charakteristische pathologisch-anatomische Veränderungen, welche schwere Nekrosen der quergestreiften Muskulatur, Läsionen an den visceralen Organen und Affektionen am Zentralnervensystem umfassten.

DALLDORF, als Schüler ASCHOFFS stark pathologisch-anatomisch interessiert, konnte auf Grund der histologischen Veränderungen, die das Virus bei den Versuchstieren verursachte, zwei Gruppen unterscheiden, welche er mit A und B bezeichnete. Die Gruppe A zeigte eine diffuse Destruktion der quergestreiften Muskulatur bei mässiger Läsion der visceralen Organe ohne Affektion des Zentralnervensystems. Die Gruppe B zeigte dagegen nur herdförmige Muskelnekrosen, erhebliche Läsionen der visceralen Organe und schwere Veränderungen am Zentralnervensystem.

Die Unterschiede im klinischen Bild der experimentellen Infektion bei der Maus sind nach DALLDORF bei Gruppe A und Gruppe B wie folgt:

Nach einer Inkubation von 5 Tagen bei Virus A und 10 Tagen bei Virus B stellt sich bei allen Tieren Fressunlust, Wachstumsstillstand und Schwäche ein. Die Tiere der Gruppe A werden Bewegungsunfähig durch entzündliche Schwellung der Muskeln mit schlaffer Lähmung zunächst der hinteren und schliesslich aller Extremitäten. Unter Schnappatmung und Zyanose tritt bei allen Tieren nach 24 - 48 Stunden der Tod ein. Histologisch findet sich eine generalisierte, nekrotisierende Entzündung der Muskeln mit Ödem, polynuclearer Infiltration, hyaliner Faserschwellung, Fragmentation, Verlust der Querstreifung, scholligem Zerfall und Nekrose. Die Tiere der Gruppe B zeigen nach initialer Fressunlust und Schwäche, Unruhe, Tremor, Konvulsionen und spastische Phenomene. Viele überleben und erholen sich nach 2-3 Wochen. Histologisch finden sich bei ihnen nur leichte, herdförmige, entzündliche Nekrosen in der Sklettmuskulatur, aber schwere Veränderungen im Zentralnervensystem mit Meningoencephalitis und Stammhirnschäden sowie nekrotisierende Entzündungen an den visceralen Organen, Herz, Leber, Pankreas und Milz.

Neben diesen histopathologischen Unterschieden zeigten die Coxsackie-Viren auch serologisch unterschiedliches Verhalten, weshalb DALLDORF eine weitere Typisierung vornehmen musste, wozu er arabische Zahlen benutzte. Bis jetzt sind 28 immunologische Typen der Gruppe A und 6 Typen der Gruppe B differenziert worden.

Enteroviren. Mit dem Aufschwung, den die Einführung der Gewebekultur und die Anwendung der Antibiotica für die experimentelle und angewandte Virologie nach 1950 brachte, wurden so viele neue Viren insbesondere des intestinalen Bereichs entdeckt, dass eine Neuordnung notwendig geworden war. Wegen gemeinsamer Merkmale und ähnlicher Eigenschaften in physikalischer und biologischer Hinsicht wurden Poliomyelitis-Viren, Coxsackie-Viren und ECHO-Viren 1956 zur Gruppe der Enteroviren zusammen gefasst (Tabelle 3).

Tab. 3

E n t e r o v i r e n

Polio	Coxsackie		ECHO
	Gruppe	Gruppe	
	A	B	
Typ	Typ	Typ	Typ
I - III	1 - 28	1 - 6	1 - 30

Trotz unterschiedlicher Antigenität zeigen die Enteroviren viele Gemeinsamkeiten. Diese betreffen in physikalischer Hinsicht die Virusgrösse, die Thermolabilität sowie ihre Antibiotica- und Ätherresistenz. In biologischer Hinsicht zeigen sie gemeinsam Affinität zu bestimmten Zellen, Vermehrungsfähigkeit im Darmtrakt, saisonales Auftreten mit Häufigkeitsgipfel im Herbst und die Neigung, beim Menschen überwiegend zu inapparenten und uncharakteristischen Infekten und nur in kleinerem Teil zu festumrissenen Krankheitsbildern zu führen (LENNARTZ). Das Spektrum ihrer möglichen Krankheitsbilder ist bunt und umfasst Affektionen des Zentralnervensystems, der visceralen Organe, der quergestreiften Muskulatur, der Haut und der Gelenke (Tabelle 4).

Physikalische Eigenschaften. Die Coxsackie-Viren zeigen bei elektronenmikroskopischer Untersuchung eine Grösse von 36 - 38 nm und haben damit ungefähr gleiche Grösse wie Polio- und ECHO-Viren. MATTERN und DUBUY konnten 1956 das Virus elektronenmikroskopisch sichtbar machen und photographieren. Es

hat Kugelform und ist wie das Poliovirus aus Ribonucleinsäuren und einem Eiweissmantel zusammengesetzt. Auch bezüglich der Temperaturlabilität verhalten sich Coxsackie- und Polioviren gleich. Bei 55 Grad ist nach 31 Minuten die Infektionskraft zerstört. Zimmertemperaturen werden bei einem pH von 4,0 - 8,0 sieben Tage überlebt, wobei die Infektionskraft erhalten bleibt. Unterkühlt ist das Virus jahrelang haltbar.

Tab.4

Klinische Syndrome bei Enterovirus-Erkrankungen

Klinische Syndrome	Polio	Coxsackie	ECHO
Inapparente Infekte	+++	+++	+++
Uncharakteristische Infekte	+++	+++	+++
Sommerdiarrhoe	+	+	++
Encephalitis	+	+	+
Meningitis	+	+	+
Paresen	+	+	+
Exanthem/ Rash	-	+	++
Myocarditis	+	++	-
Perikarditis	-	++	-
Herpangina	-	+++	-
Pleurodynie/Myalgie	-	+++	-
Pleuritis	-	+	-
Interstitielle Pneumonie	-	+	-
Pankreatitis	-	+	-
Hepatitis	-	+	-
Orchitis	-	+	-
Arthralgien	-	+	-

Coxsackie-Viren sind resistent gegenüber Äther, Kresol, Alkohol und Antibiotica (HÜBNER; MELNICK). Sie sind aber sehr

empfindlich gegen Formol. Von einer 0,25 %igen Formol-Lösung werden sie in kurzer Zeit abgetötet.

Epidemiologie. Im Verein mit Polio- und ECHO- Viren sind die Cocksackie-Viren auf der ganzen Welt verbreitet. Virusreservoir ist der Mensch. Zwischenträger im tierischen Bereich spielen keine Rolle, denn das Virus ist lediglich für Säuglingsmäuse und Säuglingshamster pathogen. In den letzten Jahren war eine Infektion unter besonderen Modalitäten auch bei Kaninchen und Zynomolgus-Affen gelungen. Die Inkubationszeit beträgt 4-10 Tage. Epidemien treten vorwiegend im Spätsommer auf. Sporadische Fälle kommen über das ganze Jahr verteilt vor. Die Übertragung erfolgt von Mensch zu Mensch durch Kontakt- und Schmierinfektion. Als Eintrittspforte in den Körper fungieren die Schleimhäute des Rachens und des Dünndarms. Das Virus lässt sich im Rachenspülwasser, im Stuhl, in Abwässern und mitunter auch an Fliegen nachweisen. Im Rachen ist das Virus nur in den ersten Krankheitstagen vorhanden, im Stuhl dagegen 6 -8 Wochen. BERGER u. ROULET haben auch Dauerausscheider festgestellt. Auch gesunde Personen spielen als Zwischenträger bei der Verbreitung des Virus eine grosse Rolle.

Da die Enterovirus-Infektionen überwiegend inapparent verlaufen, finden sich viele Menschen, die das Virus nur beherbergen, aber selbst keine oder nur diskrete Krankheitssymptome haben. Erhöhter Titer neutralisierender und komplementbindender Antikörper sowie positive Virusisolierung aus dem Stuhl weisen bei diesen Personen auf die latente Infektion hin. HENNINGST fand bei 482 gesunden Menschen verschiedenster Altersstufen neutralisierende Antikörper gegen Cocksackie A 9 und gegen Cocksackie B 1 - B 5. Positive Virus-Isolierungen aus dem Stuhl gelangen ebenfalls bei einer grossen Anzahl gesunder Personen jeglichen Alters. RAMOS-ALVAREZ und SABIN konnten feststellen, dass die Zahl der gesunden Zwischenträger unter Kindern am höchsten ist und mit zunehmendem

Alter abnimmt. Sie begünstigt eine Durchseuchung der Bevölkerung im Sinne einer stillen Feiung. Wahrscheinlich sind gesunde Zwischenträger auch für die über das ganze Jahr vorkommenden sporadischen Erkrankungsfälle verantwortlich.

Diaplazentare Infektion. Eine diaplazentrare Infektion ist beim Menschen noch nicht mit Sicherheit nachgewiesen, wird aber von verschiedenen Autoren insbesondere bei jenen Fällen angenommen, wo Neugeborene bereits am ersten oder zweiten Lebenstag an der gefürchteten Cocksackie- Encephalomyocarditis erkranken (KIBRICK u. BENIRSCHKE; DELANEY u. FUKUNAGA; ARTENSTEIN; JACK et al.; MAC LEAN et al.). Kontakt-Infektion über die Mutter oder das Pflegepersonal bewirkt infolge der Inkubationszeit erst einen späteren Krankheitsausbruch. Analoge Beobachtungen liegen von Poliomyelitis und Varizellen vor. BERGER, FREUDENBERG u. ROULET konnten tierexperimentell den Übergang von Cocksackie-Virus vom Muttertier auf den Föten nachweisen.

Doppelinfektionen und Interferenz. Das gemeinsame, saisonale Auftreten der Enteroviren begünstigt die Entstehung von Doppelinfektionen und Interferenz. JOHNSON fand bei einem Knaben mit epidemischer Myalgie im Rachenabstrich Cocksackie A 10 und im Stuhl Cocksackie A 2, A 4 und B 2 - Viren. Nach seinen Untersuchungen können gleichzeitig zwei und mehr immunologische Typen von Cocksackie-Viren bei demselben Pat. vorkommen, wobei sie auch zur Bildung korrespondierender Antikörper führen. Bei Doppelinfektion im strengen Sinne des Wortes handelt es sich um die gleichzeitige Vermehrung zweier Virusstämme, wobei sich die klinischen Manifestationen unabhängig voneinander entwickeln. Eine durch zwei Erregertypen verursachte Erkrankung kann schwerer ausfallen als jede Infektion für sich allein (LENNARTZ). Besonderes Verhalten konnte bei gleichzeitigem Auftreten von Polio- und Cocksackie-Infektionen beobachtet werden. Polio fand sich in Kombination immer nur mit Cocksackie - A und nicht mit Cocksackie - B. Wo Polio

epidemisch stark verbreitet war, fand sich vornehmlich Cossackie - A und wo Cossackie - B vorherrschte, sah man wenig Polio-Infektionen. DALLDORF zog daraus den Schluss, dass Cossackie - A zu einer Verstärkung von Polio und Cossackie-B zu einer Abschwächung von Polio führt. DALLDORF nannte die Abschwächung einer Virus-Infektion durch eine andere "sparing effect" und betrachtete ihn als einen unter den Viruskrankheiten vorkommenden Schutzmechanismus. Später bürgerte sich für diese Erscheinungen die Bezeichnung Interferenz ein, worunter zu verstehen ist, dass ein Virusstamm die Vermehrung eines anderen Stammes verhindert und seine Infektionskraft abschwächt. Klinisch treten dann die krankmachenden Wirkungen nur des einen Stammes in Erscheinung. Diese zunächst nur in epidemiologischen Beobachtungen gewonnenen Eindrücke ließen sich auch tierexperimentell untermauern. DALLDORF konnte den Interferenzeffekt von Cossackie-B auf Polio an Mäusen demonstrieren. Eine für sich allein tödliche Poliointektion wird bei gleichzeitiger Infektion mit Cossackie-B 1 so abgeschwächt, dass die Tiere überleben. Die Steigerung der Infektionskraft von Polio durch Cossackie-A konnten DALLDORF und WEYGANG ebenfalls an Mäusen darstellen. Während eine getrennte Infektion mit abgeschwächten Polioviren und abgeschwächten Cossackie-A-Viren bei Mäusen keine Paresen verursachte, führte die gleichzeitige Infektion mit diesen abgeschwächten Viren zu vollständiger Paralyse der Tiere.

Cossackie-A wirkt auf Polio somit synergistisch und führt zu einer Steigerung der Infektionskraft und Verstärkung ihrer klinischen Erscheinungen.

Cossackie-B wirkt auf Polio antagonistisch und führt zu einer Verminderung der Infektionskraft und Abschwächung bzw. Auslöschung der klinischen Poliobilder.

Nach VIVELL gibt es diesen Interferenzeffekt nicht nur zwischen Polio und Cossackie-B-Viren, sondern auch zwischen an-

deren Virusstämmen. Der häufig auffallende Wechsel im epidemischen Verhalten und die Wandlungsfähigkeit in den klinischen Erscheinungsformen bei den Enterovirusinfektionen finden in der Interferenz ihre Erklärung.

V i r o l o g i s c h e D i a g n o s t i k

Die ätiologische Diagnose der Enterovirus-Infektionen kann einerseits durch Isolierung des Virus aus Körperausscheidungen, aus Körperflüssigkeiten und Gewebeproben und andererseits serologisch durch den Nachweis neutralisierender und komplementbindender Antikörper erfolgen.

Virusisolierung. Viren benötigen zu ihrer Vermehrung lebende Zellen. Ihre Züchtung kann deshalb nur in Tieren und lebenden Zellkulturen erfolgen. Das Wirtsspektrum ist besonders für Cocksackie-Viren sehr eng. Die experimentelle Infektion gelingt nur an Säuglingsmäusen und Säuglingshamstern und unter besonderen Modalitäten jetzt auch bei Zynomolgus-Affen und Kaninchen. Bei der Infektion von Mäusen kommt es zu den auf Seite 12 beschriebenen charakteristischen, pathologisch-anatomischen Veränderungen. Für die Viruszüchtung in Gewebekulturen stehe heute mehrere Zellsysteme zur Verfügung. Sie bestehen entweder aus frischem Zellmaterial oder aus sogenannten permanenten Zellstämmen, wobei es sich um schnellwachsende meist carcinomatöse Gewebe oder um embryonale Zellen handelt, die sich in fortlaufenden Passagen weiterzüchten lassen. Einige Virusstämme vermehren sich in permanenten Zellstämmen besser als in frischen Ausgangsmaterialien. Heute wird die Viruszüchtung auf Affennierenzellkulturen, auf HeLa-Zellkulturen und auf Humanamnion-Zellkulturen vorgenommen. Das Virus vermehrt sich intrazellulär und führt zu degenerativen

Veränderungen in den Zellen und schliesslich zum Zelltod. Art und Ausmass der Nekrose in der Gewebekultur ist für die einzelnen Enteroviren charakteristisch. Man bezeichnet diese Wirkung als zytopathogenen Effekt. Aus dem Umfang der Zellerstörung in der Gewebekultur pro Zeiteinheit lässt sich auf die eingebrachte Virusmenge schliessen. Die Erfahrung zeigt, dass manche Virusstämme besser im Tierversuch, andere besser in frischen Kulturen oder permanenten Zellstämmen zu züchten sind. So gehen die Coxsackie-Viren- A 9 und B 1 - B 5 gut auf trypsinierten Affennierenzellkulturen an, wobei sie einen zytopathogenen Effekt entfalten. Die Coxsackie-Typen-A 1 - A 8, A 10 - A 22 und A 24 vermehren sich dagegen nicht auf Affennieren-Zellkulturen sondern nur in Säuglingsmäusen.

Zur Virusisolierung muss das Untersuchungsmaterial möglichst sofort in ein Viruslaboratorium übersandt werden. In der heissen Jahreszeit soll die Versendung in eisgekühlten Thermosflaschen erfolgen.

Die Virusisolierung erfolgt gewöhnlich aus dem Stuhl, mit dem das Coxsackie-Virus bei einem Infekt 6-8 Wochen lang ausgeschieden wird. Im Rachensekret ist es nur in den ersten Krankheitstagen nachweisbar. Darüberhinaus gelingt die Isolierung auch aus Liquor cerebrospinalis, aus Pleura- und Perikardflüssigkeit und aus dem Bläscheninhalt bei Herpangina. Die Züchtung aus dem Blut ist dagegen erschwert, allein schon weil die initiale Virämie meist vorbei ist, wenn die Blutentnahme erfolgt. Auch aus Körpergeweben ist das Virus isolierbar. In autoptischen Fällen gelingt die Isolierung aus Gehirn, Myocard, Lunge, Leber, Milz, Nebennieren und Hoden, wobei eine bestimmte Organgewebsmenge homogenisiert und verimpft wird. Aus dem Umfang des zytopathogenen Effektes in der Zellkultur kann auf die Viruskonzentration in dem untersuchten Organewebe geschlossen werden. HEDLUNG konnte zeigen, dass bei an Encephalomyocarditis verstorbenen Säuglingen die grösste Virusmenge im Herzmuskel absorbiert war.

Serumantikörper. Die Infektion mit Coxsackie- oder anderen Enteroviren führt zur Entwicklung spezifischer Antikörper. Im Stadium der initialen Virämie erhalten die Antikörperbildungsstätten Kontakt mit dem Virus, wodurch immuniologische Vorgänge ausgelöst werden, die schliesslich zur Autosterilisation führen. Im Rahmen dieser Vorgänge entstehen neutralisierende und komplementbindende Antikörper, die Rückschlüsse auf die Ätiologie eines Infektes erlauben.

Neutralisierende Antikörper. Neutralisierende Antikörper treten gewöhnlich schon um den 5. Krankheitstag auf, steigen rasch an und fallen nur langsam ab, sodass sie nach einer Infektion noch über Jahre nachweisbar sein können. Sie sind typenspezifisch. Ihr Vorhandensein beweist aber nicht unbedingt das Bestehen einer frischen Infektion. Sie können auch aus früheren Erkrankungen stammen. Beweisend für die frische Infektion ist ein Titeranstieg. Deshalb wird, um eine Titerbewegung zu erfassen, für die exakte Beurteilung eine zweimalige Serumprobe im Abstand von 3-4 Wochen gefordert. Diese erste Blutentnahme erfolgt zweckmässigerweise in der akuten Phase und die zweite in der Rekonvaleszenz. Eine einmalige Bestimmung hat lediglich bedingte Beweiskraft, wobei nur ein signifikant hoher Titer eine frische Infektion wahrscheinlich macht. Anamnestiche Titer liegen meist zwischen 1:4 bis 1:40. Höhere Titer von 1:80 aufwärts sind im Falle eines erfassten Titeranstiegs bereits beweisend. Bei einmaliger Bestimmung sind als signifikant hoch zu bezeichnen Titer von beispielsweise 1:196, 1:620 oder höher. Die neutralisierenden Antikörper werden im sog. Neutralisationstest ermittelt. Dieser ist in Bezug auf die erforderliche Anzahl von Tierversuchen und Gewebekulturen noch sehr aufwendig (KELLER u. SAUTHOFF). Im angelsächsischen Bereich wird er aber häufiger als die KBR zur Diagnose von Coxsackie- und anderen Enterovirus-Infektionen gebraucht.

Die neutralisierenden Antikörper haben auch Bedeutung für die

Beurteilung des Durchseuchungsgrades einer Bevölkerung; da sie selbst bei inapparenten Enterovirus-Infektionen auftreten und jahrelang nachweisbar bleiben, lassen sie Rückschlüsse auf früher stattgehabte Infektionen zu und sind ein Gradmesser für Durchseuchung und stille Feiung. HENNIGST fand in einer umfangreichen Untersuchung neutralisierende Antikörper gegen Coxsackie-Viren in allen Altersstufen und zwar in 44% gegen A 9, in 24% gegen B 4, in 6,2% gegen B 5 und in geringeren Prozentsätzen gegen die übrigen B-Typen. Entsprechend dem saisonalen Häufigkeitsgipfel der Enteroviruserkrankungen ist die Zahl positiver Antikörperrnachweise im Herbst höher als im Frühjahr (HÜBNER, BEEMAN u. COLE).

Der Fötus bzw. das Neugeborene verfügt über diaplazentar erworbene neutralisierende Antikörper, sofern die Mutter bereits einen Coxsackie-Infekt durchgemacht hat. Dies ist bei 90% der Neugeborenen der Fall (KELLER u. VIVELL). Die diaplazentar erworbenen Antikörper verschwinden in den ersten 6 Lebensmonaten wieder und werden im Verlauf des Kindesalters durch eigene ersetzt. Bis zum siebten Lebensjahr verfügen 80% der Kinder wieder über neutralisierende Antikörper, welche sie durch Coxsackie-Infektionen erworben haben (KELLER u. VIVELL). Ein Mangel an diaplazentaren, mütterlichen Antikörpern wird von manchen Autoren als Ursache für die häufigen letalen Verläufe der Coxsackie-Myocarditis im Neugeborenen- und Säuglingsalter angenommen (KIBRICK u. BENIRSCHKE; ARTENSTEIN).

Komplementbindende Antikörper. Komplementbindende Antikörper entstehen ebenfalls während des Ablaufs einer Coxsackie- bzw. Enterovirus-Infektion in den ersten Krankheitstagen, jedoch etwas später als die Neutralisierenden. Sie erreichen bald ihren Höhepunkt, um dann nach 3-5 Monaten wieder vollkommen aus dem Serum zu verschwinden. Der Nachweis von komplementbindenden Antikörpern beweist deshalb eine frische Infektion (DEIBEL u. VIVELL).

Der Antikörpergehalt des Serums wird im Komplementverbrauch

gemessen. Das Ergebnis wird entweder im Prozentsatz des Komplementverbrauchs bzw. mit positiv oder negativ angegeben (Tabelle 5) oder in Titerwerten. Bei Angabe des Ergebnisses der KBR in Titerwerten ist nach Vivell u. Oster ein Titer von 1:32 auf eine frische Infektion verdächtig. Titer von 1:40 bis 1:80 und mehr sind als positiv zu bezeichnen und für eine frische Infektion beweisend. Auch bei der Komplementbindungsreaktion ist eine zweimalige Blutprobe zweckmässig, da dann die Ausbeute positiver Ergebnisse grösser ist. Bei 92 Fällen von Coxsackie-Infektionen mit positivem Virusnachweis im Rachensekret, Stuhl oder Liquor war die KBR bei einmaliger Untersuchung in 65,3% positiv, bei zweimaliger Untersuchung im Abstand von 14 Tagen dagegen in 87% (LENNARTZ u. KUWERT).

Immunititer artverwandter Antigene. Häufig finden sich bei einer Coxsackie-Infektion auch Antikörper für nicht homologe Coxsackie-Typen. Diese gemeinsame Reaktion deutet auf eine starke Antigen-Verwandtschaft hin (GOETZ). Sofern die Titer gleich hoch sind, lässt sich nicht unbedingt auf den tatsächlichen Infektionserreger schliessen. Von anderen Autoren wird auch für möglich gehalten, dass das gleichzeitige Vorkommen von Antikörpern verschiedener Typen eine sog. anamnestiche Reaktion gegen Virustypen früherer Infektionen sei. Auch an Doppelinfektionen sei zu denken, wenn nicht nur Antikörper gegen Coxsackie-Viren, sondern auch gegen andere Enteroviren gefunden werden. Bei gleichzeitigem und gleichhohem Anstieg der Antikörper für mehrere Typen ist mit der KBR nicht bestimmbar, welcher Coxsackie-Typ der eigentliche Infektionserreger ist. Es kann nur gesagt werden, dass es ein Coxsackie-Virus sein muss (GOETZ).

Die Komplementbindungsreaktion ist deshalb nach MELNICK u. KRAFT nur als Gruppenreaktion verwertbar. Für eine spezifische Typendifferenzierung ist die Anstellung des Neutralisationstestes erforderlich (VIVELL u. OSTER).

Hämagglutination. Hämagglutination wird nur von wenigen Coxsackie-Viren hervorgerufen. Sie hat deshalb in der klinischen Diagnostik der Coxsackie-Infektionen keine entscheidende Bedeutung (REITTER).

Tab.5

Bewertung des Komplementverbrauchs bei der KBR
(nach Vivell u. Oster)

Komplementverbrauch	Bewertung	
unter 0,52 %	Ø	negativ
von 0,53 % - 1,0 %	(+)	schwach positiv
von 1,01 % - 2,0 %	+	positiv
von 2,01 % - 3,0 %	++	stark positiv
über 3,01 %	+++	

C o x s a c k i e - K r a n k h e i s b i l d e r

Die Coxsackie-Infektion vermag beim Menschen ein weites Spektrum klinischer Manifestationen auszulösen. Als das Virus von DALLDORF u. SYCLES 1947 entdeckt worden war, bestand völlige Ungewissheit, ob diesem Virus auch eine klinische Bedeutung zukommen würde. Die bald bemerkten typenspezifischen Unterschiede und das gemeinsame Vorkommen mit anderen Viren machten es zunächst unmöglich, einem bestimmten Virustyp eine definierbare ätiologische Rolle zuzuordnen.

Das erste Krankheitsbild, als dessen Erreger die Coxsackie-

Viren erkannt wurden, war die Bornholmsche Krankheit, die unter den Erscheinungsbildern der Pleurodynie und epidemischen Myalgie verläuft. MELNICK u. CURNEN fanden 1949 Cocksackie-Virus-B bei einem an Pleurodynie erkrankten 14 jährigen Jungen. Zunächst wurde dies als Zufallsbefund gedeutet, aber bei den Arbeiten mit diesem Virus infizierten sich drei Personen, wobei es zur Reproduktion des Krankheitsbildes kam mit den typischen Zeichen der Bornholm-Krankheit.-

1951 gelang es HÜBNER bei einer Epidemie von Herpangina bei 2/3 seiner Patienten ein Cocksackie-A-Virus nachzuweisen. In dem gleichen Jahr konnte auch bei einer aseptischen Meningitis Cocksackie-Virus durch MELNICK u. CURNEN isoliert werden. FREUDENBERG entnahm 1951 bei einem an epidemischer Myalgie erkrankten Patienten biotisch Muskelgewebe und konnte daraus Cocksackie-B-Virus isolieren. Histologisch fand sich in dem Material eine herdförmige, mono- und polynucleare Infiltration mit hyaliner Degeneration der Muskelfasern. Die morphologischen Veränderungen ähnelten denen, die bei experimenteller Infektion an der Säuglingsmaus angetroffen wurden. LEPPINE konnte diese Feststellungen 1942 bestätigen. Schliesslich gelang es noch den südafrikanischen Forschern GEAR, MEASROCH, JAVETT, PEPLER u. LURIE im Jahre 1952 während einer Bornholm-epidemie in Johannesburg Cocksackie-B-Viren als Ursache der gefürchteten und mit hoher Letalität behafteten Neugeborenen- und Säuglingsmyocarditis festzustellen. Das Virus wurde nicht nur im Stuhl, sondern bei letalen Fällen auch aus Gehirn und Myocard isoliert.

In der Folgezeit mehrten sich rasch die Berichte, in welchen Cocksackie-Viren als Ursache verschiedenster Krankheitsbilder angegeben wurden, wobei insbesondere die autopsischen Befunde von an Cocksackie-Myocarditis verstorbenen Säuglingen tiefere Einblicke in das Betroffensein der visceralen Organe ermöglichten. Nachdem das Cocksackie-Virus nicht nur im Rachensekret und Stuhl, sondern auch im Blut und in fast allen in-

neren Organen nachgewiesen worden war, lässt sich der Infektionsablauf bei Coxsackie-Erkrankungen wie folgt analysieren. Das Virus gelangt über den Intestinaltrakt in die Blutbahn und durch hämatogene Streuung in alle Organe. Eine erhöhte Anreicherung des Virus erfolgt in der quergestreiften Muskulatur des Skeletts und des Herzens, in der es offenbar den für seine Vermehrung geeignetsten Nährboden findet. RABIN gelang es 1956 das Virus elektronenmikroskopisch in der Herzmuskelzelle sichtbar zu machen und zu photographieren. Ob der gelegentliche Einbruch des Virus in das Zentralnervensystem über die neuromuskulären Synapsen mit anschliessender Nervwanderung des Erregers erfolgt oder direkt über die Blut-Liquorschranke zustande kommt, ist noch nicht geklärt. Aus dem Umstand, dass das Virus bei letalen Fällen in den visceralen Organen in unterschiedlicher Menge angereichert war, wobei im Herzmuskel eine fast 1000 fach höhere Konzentration bestand als in anderen Organen, ist zu schliessen, dass für die klinischen Krankheitserscheinungen ausschlaggebend ist, in welche Organe und mit welcher Intensität die Coxsackie-Viren eindringen und welches Ausmass an Zerstörungen sie setzen (WINDORFER). Inapparente Infektionen scheinen allein auf flüchtiger Virämie ohne Organbeteiligung zu beruhen.

Die wichtigsten klinischen Syndrome unter denen die Coxsackie Infektionen verlaufen, und die selteneren Organmanifestationen habe ich in Tabelle 6 zusammengestellt.

Die Mannigfaltigkeit der Krankheitsverläufe wird noch erhöht, wenn man weiss, dass bei einunddemselben Patienten in einem einzigen Infektionsablauf mehrere klinische Syndrome gleichzeitig oder auch nacheinander vorkommen können (WINDORFER). HEDLUND et al. konnten in einer Studie über den Ablauf einer Familieninfektion, die durch einen einzigen Virustyp verursacht war, zeigen, dass jedes Familienmitglied an einem anderen Coxsackie-Syndrom erkrankte.

Spektrum der klinischen Syndrome bei Coxsackie-Infektion

<u>I. Häufigste Syndrome</u>	<u>Autoren</u>
Inapparente Infekte	WINDORFER
Uncharakteristische Infekte	WINDORFER
Sommerdiarrhoe	WINDORFER
Pleurodynie; Epidemische Myalgie	WINDORFER; SYLVEST;RENTSCH; MELMICK u. CURNEN;
Herpangina	JOHNSON; ZAHORSKI; HÜBNER; SCHÄFFER.
Encephalitis	MIDDLEKAMP; WINDORFER; BROHL; ROSSI.
Aseptische Meningitis	JOHNSON; ROSSI; BROHL;RENTSCH
Paresen	JOHNSON; GRIST; BROHL; ROSSI.
Encephalomyocarditis der Säuglinge	ROSSI; SITZMANN; NITSCH; SCHENK; FECHNER.
Myocarditis der Erwachsenen	NULL u. CASTLE; COUSART,BURGESS u. NASH; PANSINI; SANIAL; MÜLLER u. KASOVA.
Perikarditis	WEINSTEIN; WOODWARD; PLAGER; MANDIN; SMITH; ARTENSTEIN.
Pleuritis	MAC LEAN; GILETT; RENTSCH.
<u>II. Seltener Organmanifestationen</u>	
Parotitis	SEIFERT; HOWLETT u. KALZ.
Pankreatitis	SANIAL; SEIFERT; KIBRICK; FECHNER; BUTTLER; RENTSCH.
Hepatitis	SUN; VAN CREFELD; SUSSMANN; HOSIER; SIEMENHOFF; KIBRICK.
Nephritis	SMITH; SEIFERT; FRIESTADT; PELTIER; GEAR et al.
Nebennierennekrosen	HOSIER; MOSSY u. GEAR; KIBRICK u. BENIRSCHKE; Montgomery.
Orchitis	SWANN; GORDON; MÜLLER; FIFER.
Oophoritis	GLAYCHEN;
Arthralgien	STERN; REITTER;
Exanthem/ Rash	GLAYCHEN; FLEWETT.

Coxsackie-Myocarditis

Unter den klinischen Syndromen der Coxsackie-Erkrankung gebührt den Affektionen des Herzens erhöhte Bedeutung. Bei der besonderen Affinität des Virus zur quergestreiften Muskulatur entfaltet es auch eine solche zum Myocard. Innerhalb der viralen Myocarditisformen steht die Coxsackie-Ätiologie an erster Stelle. Schwere, teils letale Krankheitsverläufe sind sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen bekannt geworden. Darüberhinaus wurden auch subakute, leichte, ja sogar subklinische Fälle beobachtet. Im Kleinkindesalter nimmt die Coxsackie-Myocarditis einen besonders schweren Verlauf. Hier ist sie mit grösster Letalität behaftet. An ihr wurden die ersten Erkenntnisse über die Coxsackie-Ätiologie der Myocarditis gewonnen. Die vielen letal verlaufenen Fälle gestatteten Einblicke in das Betroffensein der inneren Organe und in ihre morphologischen Veränderungen. Aus diesen Gründen möchte ich vor die Erörterung der Coxsackie-Myocarditiden der Erwachsenen einen kurzen Abriss der Erkrankungsform im Säuglingsalter stellen.

A

Encephalomyocarditis im

Säuglingsalter

In den Sommermonaten, besonders häufig im Rahmen einer Bornholmepestidemie aber auch sporadisch über das ganze Jahr verteilt, kommt es bei Neugeborenen und Säuglingen zum Auftreten der Coxsackie-Encephalomyocarditis. Meist aus voller Gesundheit stellen sich zunächst uncharakteristische Symptome wie Nahrungsverweigerung, Unruhe und Blässe ein. Manchmal finden sich auch Brechreiz und dünne Stühle. Fieber von uncharakteristischem Verlauf kann vorhandensein, fehlt aber

oft. Mitunter findet sich etwas Reizhusten ohne nennenswerten pneumonischen Befund. Nach kurzer Zeit stellt sich eine rasche Verschlechterung durch das Auftreten einer akuten Herzinsuffizienz ein. Zyanose und Atemnot (Tachypnoe) bei unzureichendem Lungenbefund treten auf. Die Herzaktion ist stark beschleunigt und höher als der Temperatursteigerung entspricht. Anfänglich ergibt die Auskultation Galopprhythmen. Geräusche stellen sich erst später mit zunehmender myopathischer Dilation des Herzens ein. Eine solche lässt sich röntgenologisch regelmässig nachweisen. Sie betrifft vornehmlich die linke Herzhälfte und geht mit einer Verminderung der Kontraktionsamplituden einher. Mit zunehmender Herzinsuffizienz treten auch röntgenologische Zeichen der Lungenstauung hinzu. Das EKG lässt am ersten Tage der Erkrankung pathologische Veränderungen vermissen, weshalb mehrfache EKG-Kontrollen erforderlich sein können. Bald finden sich aber Zeichen von Überleitungsstörungen, Rhythmusstörungen, Niedervoltage und insbesondere Zeichen einer Erregungsrückbildungsstörung vom Innenschichttyp mit Depression der ST-Strecken und Inversion der T-Wellen. Von den Enzymtesten zeigen die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), die Kreatininphosphokinase (CPK) und die Lactat-Dehydrogenase (LDH) deutliche Aktivitätssteigerung. Da im Kindesalter differentialdiagnostische Erwägungen gegenüber Herzinfarkt ausscheiden, haben die Aktivitätssteigerungen in diesem Alter fast pathognomonische Bedeutung für Myocarditis. Als Folge des Betroffenseins der quergestreiften Muskulatur kann sich in der akuten Phase der Erkrankung auch ein erhöhter Kreatininspiegel im Serum finden (MENICHINI). In Stunden bis wenigen Tagen entwickelt sich bei den Kindern eine ausgeprägte cardiale Stauung im grossen und kleinen Kreislauf. Lungenstauung, Leberschwellung, Oligurie und allgemeines Ödem sind die Folge. Finden sich zusätzlich noch Krämpfe, Meningismus, gespannte Fontanelle und Liquorveränderungen, so besteht die Kombina-

tion mit einer Meningoencephalitis. Der letale Ausgang erfolgt meist im Lungenödem.

Pathologie. Pathologisch-anatomisch handelt es sich um eine interstitielle Myocarditis mit ziemlich einheitlichem morphologischem Bild. Das Herz zeigt makroskopisch eine myopathische Dilatation mit stärkerem Betroffensein der linken Kammer. Im Schnitt erscheint der Herzmuskel blass und netzig-streifig gefleckt. Das Endokard ist frei oder gelegentlich leicht verdickt aber ohne entzündliche Infiltration. Am Perikard finden sich manchmal petechiale Blutungen mit Fibrinauflagerung und geringem Erguss. Das histologische Bild des Herzmuskels zeigt eine rundzellige Infiltration teils diffus, teils herdförmig, teils perivascular mit interstitiellem Ödem. Unter den zellulären Elementen überwiegen Lymphozyten; aber auch polynucleare Leukozyten, Plasmazellen und monozytäre Formen sind vermehrt. Innerhalb der entzündlich infiltrierten Bereiche finden sich Herde mit Degeneration und Nekrose der Herzmuskelfasern. Wenn es nicht zum letalen Ausgang kommt, kann in leichteren Fällen eine Restitutio ad integrum eintreten. Meistens finden sich aber als Restzustände streifig-netzige Fibrosen (SILBER u. KIBRICK) oder auch grössere, flächenhafte Schwielen (STÖBER). Nicht selten wird eine Cardiomegalie als Folge gesehen. Möglicherweise ist auch ein Teil der Fälle sog. idiopathischer Herzhypertrophie auf frühkindliche Virusmyocarditis zurückzuführen (STICKL). Die in ihrer Entstehung noch weitgehend ungeklärte Endokard-Fibroelastose kann ebenfalls Folge einer frühen, vielleicht sogar intrauterin-abgelaufenen Myocarditis sein (LEHNDORF; SAPHIR u. COMEAU). Die Myocarditis der Säuglinge ist lediglich das Kernsyndrom einer viralen Allgemeininfektion. Die autopsischen Befunde zeigen im Rahmen der generalisierten Virusabsiedlung auch Entzündungsherde in anderen Organen. Abgesehen von der häufigen Meningoencephalitis wurden focale entzündliche Nekrosen in der Leber, im Pankreas, in der Milz und in den Neben-

nieren gefunden. Auch entzündliche Schwellung der lymphatischen Organe und Parotitis mit teils lymphozytären, teils zytomegalen Zellformen wurden beobachtet (SEIFERT). Nicht selten trat eine Orchitis auf (FIVER; SWANN; GORDEN; MÜLLER). Die Infektion der Säuglinge und Neugeborenen erfolgt gewöhnlich als Kontaktinfektion über die Mutter, Pflegepersonal und Familienangehörige. Bei Neugeborenen wird auch die Möglichkeit einer diaplazentaren Infektion diskutiert. Verschiedene Autoren halten eine solche für möglich (BIBRICK u. BENIRSCHKE; JACK et al.; ARTENSTEIN).

Fälle der Weltliteratur und Diskussion. Das Krankheitsbild der Säuglingsmyocarditis ist nicht neu. Bevor man es als Cocksackie-Syndrom erkannt hatte, wurde es als idiopathische Myocarditis bzw. als isolierte, interstitielle Fiedlersche Myocarditis gedeutet. Das häufige Vorkommen bei Bornholm-Epidemien fiel auf. STÖBER hatte 1952 eine klinische und histopathologische Analyse von 140 Fällen idiopathischer Säuglingsmyocarditis durchgeführt, die im Rahmen einer Epidemie im Münchner Raum von 1937 - 1944 zu klinischer Einweisung kamen und letal verliefen. Alle waren unter dem Bild einer unvermittelt aufgetretenen, unbeeinflussbaren, akuten Herzinsuffizienz in Stunden bis wenigen Tagen verstorben und zeigten histologisch eine interstitielle Myocarditis mit starker Schwielenbildung. STÖBER äusserte schon damals den Verdacht, dass die Erkrankung viraler Ätiologie sein könnte und wies auf den möglichen Zusammenhang dieser Myocarditiden mit Cocksackie-Viren hin, die zu dieser Zeit gerade als Erreger der Bornholm-Krankheit und der Herpangina erkannt worden waren und die bei experimentellen Infektionen eine Myo- und Cardiotropie haben erkennen lassen. GEAR, MEASROCH, JAVETT, PEPLER u. LURIE gelang 1952 in Johannesburg in Südafrika erstmalig die Cocksackie-Ätiologie der Säuglingsmyocarditis nachzuweisen. Bei 6 letal verlaufenen Fällen von Encephalomyocarditis konnten sie Cocksackie-B-Viren aus Stuhl, Myocard und Gehirn isolieren.

Die Verbesserung der virologischen Diagnostik erlaubte diesbezügliche Überprüfungen und es folgten Berichte aus der ganzen Welt mit ähnlichen Feststellungen (Tabelle 7). Die zugängliche Weltliteratur umfasst mittlerweile 48 Veröffentlichungen über 133 Fälle von Säuglingsmyocarditis. Von diesen nahmen 79 einen tödlichen Verlauf. Die Letalität beträgt somit 58%. Die Infektionen waren vorwiegend durch Coxsackie-Viren der Gruppe B und zwar am häufigsten durch die Typen B 3 und B 4 hervorgerufen. Die übrigen Typen wurden wesentlich seltener gefunden. Nur in 4 Fällen stellte man Viren der Gruppe A fest (GOLDBERG et al.; WRIGHT u. LANDING; SITZMANN). Die Säuglingsmyocarditiden sind somit durch die gleichen Stämme und Typen der Coxsackie-Viren verursacht, die auch bei Bornholmscher Krankheit angetroffen werden. Das Virus konnte nicht nur aus dem Rachensekret und dem Stuhl, sondern in letalen Fällen auch aus dem Blut und aus allen Organen isoliert werden. Der Nachweis des Virus im Herzmuskel gelang erstmalig GEAR, MEASROCH und PRINSLOO im Jahre 1956 und nach ihnen auch einer Vielzahl anderer Untersucher (Tabelle 7).

Bei den vielen autopsischen Fällen ergaben sich keine Zeichen einer viralen, valvulären Endokarditis. Es wurden lediglich leichte Verdickungen des parietalen Endokards über subendokardialen, entzündeten Muskelpartien im Verein mit wandständiger Thrombenbildung gefunden. Diese Veränderungen werden mit der Endokard-Fibroelastose in causale Beziehung gebracht. Die Herzklappen zeigten keine organischen Veränderungen (RENTSCH). Eine in manchen Fällen beobachtete Mitralinsuffizienz war funktionell durch myopathische Dilatation des Klappenringes hervorgerufen (SCHENK).

Eine Pericarditis fibrinosa und exsudativa wurde demgegenüber öfter gesehen. Sie war aber nur eine untergeordnete Begleiterscheinung der das Krankheitsbild beherrschenden Myocarditis. Erst bei grösseren Kindern ab 1 Jahr führte der Coxsackie-Infekt zu einer Herzbeutelentzündung vom Typ der akuten, benignen, unspezifischen Perikarditis (KAGAN u.

Zusammenstellung der Beobachtungen von Coxsackie-Myocarditis bei Säuglingen

Jahr	Autor	Ort	Zahl	Letal	Coxsackie Typ	Virusisolierung
1955	Montgomery et al.	Südrhodesien	3	1	B4	Stuhl
1956	Gear et al.	Johannesburg	1	1	B2	Myocard
	Javett et al.	"	10	6	B3	Stuhl; Gehirn
	Van Crefeld	Amsterdam	4	4	B4	Myocard-Gehirn
	Verlinde	"	1	1	B4	Myocard
1957	Kibrick et al.	Boston	1	1	B3	Rückenmark
	Sabin	Cincinnati	1	1	B	Myocard
	Kagan et al.	Jerusalem	4	3	B	Stuhl, Myocard, Lunge
	Maclean et al.	Ohio	1	-	B2	Stuhl
1958	Varcasia et al.	Italien	1	1	B5	Myocard
	Kibrick et al.	Boston	2	2	B4	Myocard, Leber, Rückenmark
	Hosier et al.	Columbus	3	2	B4; B2	Myocard, Leber, Nieren
	Sprunt	New York	1	-	B5	Rachen, Stuhl, Medulla
	Delaney et al.	Hawaii	1	1	B4	Myocard, Gehirn
	Rapmund et al.	"	1	1	B4	Stuhl, Liquor
	Suckling et al.	Kapstadt	8	4	B3	Stuhl, Myocard
	Siemenhoff	"	4	4	-	-
	Naude et al.	"				
	Kipps et al.	"				
1959	Jack et al.	Melbourne	2	2	B2; B4	Stuhl, Blut, Myocard, Gehirn
	Sussman et al.	New York	1	1	B	Stuhl
	Schäfer et al.	Bremen	1	1	B4	Myocard, Gehirn
	Vaneek	Pilsen	1	1	B3	Myocard
	Lukeš	CSSR	1	1	B3	Stuhl
	Lukacs et al.	Budapest	13	1	B3	Stuhl, alle Organe
	Vivell	Freiburg	1	1	B3	Myocard
	Meyer et al.	Maryland	1	1	B4	Myocard
	Dönök	Ungarn	9	1	B3	Myocard, Gehirn, Leber
	Seifert	Deutschland	2	2	B	Myocard
	Mossy et al.	New Orleans	1	1	B3	Myocard
	Woodward et al.	Maryland	1	1	B2	Stuhl, Myocard

Tab. 7

Fortsetzung

Jahr	Autor	Ort	Zahl	Letal	Coxsackie Typ	Virusisolierung
1961	Labbe et al.	London	3	-	B5	Stuhl, Nachen
1962	Rentsch	Bern	6	3	B3; B4	Stuhl, Myocard, Gehirn
	Robino et al.	Baltimore	2	2	B2	Stuhl
1963	Buttler et al.	London	1	1	B3	Myocard
	Goldberg et al.	Boston	1	1	A 16	Stuhl
	De Ritis et al.	Ferrara	2	-	B5	Stuhl
	Wright et al.	Los Angeles	1	1	B1	Stuhl
	Wright u. Landing	"	1	1	A 16	Stuhl, Blut
	Fechner	St. Louis	6	6	B4	Myocard, Leber, Pankreas
	Rossi et al.	Bern	8	5	B	Stuhl
1964	Tuteri	Finnland	1	1	B3	Stuhl, Myocard, Blut
	Sitzmann	Birlingen	4	2	A2; A23; B4	Stuhl, Myocard, Gehirn
	Schenk	Basel	6	3	B2; B4	Stuhl, Myocard, Gehirn
	Nitsch	Hannover	5	2	B4	Stuhl
1965	Artenstein	Washington	1	1	B4	Myocard, Leber, Gehirn
1966	Cutforth et al.	Australien	1	-	B5	Stuhl u. serologisch
	Gamba	Lausanne	3	3	B3; B4	Myocard
Gesamtzahl der Fälle:			133	79		

BERNKOPF; KIBRICK u. BENIRSCHKE; VAN CREFELD et al.).

Warum gerade Neugeborene schwer und meist tödlich erkranken ist ungewiss. Offensichtlich besteht ein Zusammenhang mit der besonderen Abwehrschwäche und Hinfälligkeit von Säuglingen, die ohne spezifische Zellimmunität geboren werden. DELANEY u. FUKUNAGA sehen in einer während des Geburtsvorgangs eintretenden Anoxie eine Ursache für die ungünstigen Verläufe. Sie stützen ihre Vermutung auf Tierversuche von PEARCE u. LANGE, welche experimentell nachweisen konnten, dass cardiale Anoxie das Auftreten einer viralen Myocarditis begünstigt. Eine im Geburtsverlauf entstandene Schädigung der Herzmuskelfasern würde eine verstärkte Absiedlung des an sich schon cardiotropen Cocksackie-Virus im Myocard bewirken.

B

C o x s a c k i e - M y o c a r d i t i s

b e i E r w a c h s e n e n

Nachdem im Jahre 1952 die Coxsackie- Ätiologie der Säuglingsmyocarditis bekannt geworden war, richtete sich das Augenmerk zunächst auf das Kleinkindesalter. Der foudroyante Krankheitsverlauf, die hohe Letalität und das Fehlen derartiger Verläufe beim Erwachsenen gaben den Pädiatern Veranlassung, die Coxsackie-Myocarditis als eine nur auf das Säuglingsalter beschränkte Erkrankungsform anzusehen. Bei der Affinität der Coxsackie-Viren zur quergestreiften Muskulatur und ihrer ausgesprochenen Cardiotropie durften aber auch Affektionen des Myocards beim Erwachsenen erwartet werden. Es dauerte jedoch mehrere Jahre, bis erste Beobachtungen über Herzerkrankungen bei Erwachsenen mitgeteilt wurden, wobei sich die Berichte zunächst mit der akuten, dramatischer verlaufenden Coxsackie-Perikarditis befassten. Während die Mitteilungen über diese Form der Herzerkrankung rasch zahlreich wurden, blieben die Berichte über Coxsackie-Myocarditis der Erwachsenen ganz sporadisch. Aus Deutschland liegen noch keine Veröffentlichungen vor. Die wenigen Berichte, meist über Einzelfälle, stammen aus USA, Südafrika, Australien, Irland, Italien und der Tschechoslowakei.

Einen ersten Hinweis über mögliche Myocardbeteiligung bei Coxsackie-Infektionen gaben FLETCHER u. BRENNAN 1957 als sie über eine akute Coxsackie-B 4-Perikarditis bei einer 28 jährigen Frau berichteten, wobei sie aus dem Vorhandensein einer persistierenden Extrasystolie vermuteten, dass auch tiefer gelegene Myocardschichten vom Entzündungsvorgang betroffen sein könnten.

Eine erstmalige definitive Mitteilung über Coxsackie-Myocarditis bei Erwachsenen kam 1959 von NULL u. CASTLE aus USA. Im Rahmen einer Bornholm-Epidemie in Salt Lake City erkrankten ein 24 und ein 35 jähriger Mann an einer akuten Myocarditis mit transitorischer Herzinsuffizienz. Nach einer initialen Pleurodynie hatte sich bei dem einen nach zwei Wochen und bei dem anderen nach 3 Wochen Atemnot eingestellt. Objektiv fanden sich bei beiden Galopprrhythmen, Herzdilatation, Inversion der T-Wellen im EKG und cardiale Dekompensation mit Lungenstauung, Leberschwellung und Ödemen. Anfänglich war bei ihnen auch kurz Perikardreiben vorhanden. Die Perikarditis stand jedoch nicht im Vordergrund. Im Rachensekret und im Stuhl konnten Coxsackie-B 5-Viren nachgewiesen werden. Desgleichen fand sich ein Titeranstieg der neutralisierenden Antikörper auf 1:128 für denselben Typ. Der Verlauf der Erkrankung war günstig. Nach 5 Wochen waren beide Pat. unter Normalisierung der Befunde wiederhergestellt.

Einen ähnlichen Fall von Coxsackie-B 2-Myocarditis bei einem 26 jährigen Mann mit elektrokardiographischer T-Welleninversion und transitorischer Herzinsuffizienz nach Pleurodynie berichteten WOODWARD u. CRUMB 1960 aus Baltimore in USA.

Im gleichen Jahr kam aus der Tschechoslowakei von MÜLLER u. KASOVA die Mitteilung über eine Coxsackie-Epidemie, wobei 17 Fälle wegen Pleurodynie in klinische Behandlung kamen. Von diesen hatten 10 elektrokardiographische Veränderungen, welche die Annahme einer Myocarditis rechtfertigten. Die EKG-Veränderungen betrafen in 6 Fällen eine Senkung der ST-Strecken mit Inversion der T-Wellen und 4 mal eine Verlängerung der QT-Zeit. Die Erkrankungen waren nicht schwer. Eine cardiale Insuffizienz trat bei keinem Pat. auf, das Lebensalter lag zwischen 18 und 52 Jahren. Nur in zwei Fällen erfolgte eine virologische Untersuchung, wobei im

Stuhl Coxsackie-B 3-Viren nachgewiesen werden konnten. Wegen zeitlichen Zusammenhangs und gleicher Symptomatik wurde auch für die anderen Fälle eine Coxsackie-Ätiologie angenommen.

Im Jahre 1961 veröffentlichte AGRANAT aus Johannesburg in Südafrika einen Fall von Coxsackie-B 1-Myocarditis bei einem 39 jährigen Mann mit häufigen Kollapsen und Herzinsuffizienz. Auch bei ihm fanden sich Galopprrhythmen, T-Inversion und Herzdilatation. Erst nach 5 Monaten war Patient wiederhergestellt. Im gleichen Jahr teilte auch SWANN aus Chattanooga in USA die Erkrankung eines 38 jährigen Mannes an Coxsackie-B 4-Myocarditis mit Pleurodynie und Orchitis mit. Ferner berichtete GLAYCHEN aus Johannesburg über die Erkrankung einer 24 jährigen Frau an Coxsackie-B 1-Myocarditis. Sie litt gleichzeitig an Pleurodynie, Meningitis und Oophoritis und hatte anfänglich einen maculo-papulösen Rash. Im Verlauf der Behandlung kam es nach zweimaligem Cortisonstoss regelmässig zur Exazerbation des Exanthems und zur Verschlechterung des Elektrokardiogramms mit Verstärkung der ST-Depression und T-Inversion auf den Ausgangszustand.- Schliesslich berichtete 1961 noch CONOLLY über eine Coxsackie-B 5-Myocarditis bei einem 12 jährigen Jungen.-

1963 beobachtete auch POLLEN eine Coxsackie-B 5-Myocarditis nach Pleurodynie bei einem 15 jährigen Jungen in Washington während einer Bornholm-Epidemie.

ARTENSTEIN, CADIGAN und BÜESCHER berichteten 1964 aus Washington über die Erkrankung einer 22 jährigen Frau an Coxsackie-B 4-Myocarditis in der letzten Schwangerschaftswoche nach einer Pleurodynie und epidemischen Myalgie. Fünf Tage nach dem initialen Coxsackie-Infekt stellten sich Atemnot, Tachykardie und Herzdilatation ein, sowie eine Depression der ST-Strecken und Inversion der T-Wellen im EKG. Die Patientin genass nach 8 Tagen und die Geburt verlief normal. Am 5. Lebenstag erkrankte das Kind jedoch an akuter Encephalomyocarditis

und verstarb. Die Autopsie ergab eine interstitielle Myocarditis mit Herzmuskelfasernekrosen. Aus Blut, Gehirn, Leber und Herz konnten Cocksackie-B 4-Viren isoliert werden.

Im Jahre 1964 erfolgte die erste Veröffentlichung einer tödlich verlaufenen Cocksackie-Myocarditis bei einem Erwachsenen. PANSINI et al. berichteten aus Ferrara in Italien die Erkrankung einer 22 jährigen Frau an Cocksackie-B 5-Myocarditis, die mit Anfällen von Kammerflimmern und Herzinsuffizienz verlief und nach einer fünfwöchigen Krankheitsdauer zum Tode führte.

Weitere Todesfälle an Cocksackie-Myocarditis wurden 1965 gemeldet. COSSART, BURGESS u. NASH berichteten aus Sidney in Australien über eine tödliche Cocksackie-B 4-Myocarditis bei einem 32 jährigen Polizisten, der nach fünfwöchiger Krankheitsdauer an Herzinsuffizienz verstarb.- SANIAL et al. sahen einen tödlichen Verlauf einer Cocksackie-B 4-Myocarditis bei einem 13 jährigen Mädchen in New Haven in USA durch Herzinsuffizienz.

Schliesslich berichtete SMITH im Jahre 1966 noch über den letalen Verlauf einer Cocksackie-B 4-Myocarditis bei einem 45 jährigen Arzt aus Perth in Australien, der nach fieberhafter epidemischer Myalgie an Myocarditis erkrankte und unter cardialer Insuffizienz nach 9 Wochen verstarb.

Die Krankengeschichten der tödlich verlaufenen Fälle von Cocksackie-Myocarditis werden einschliesslich der autoptischen Befunde nachfolgend gekürzt wiedergegeben.

Italien 1964, Ferrara

Pansini, R., C. Fersini, A. Parinelli, V. Sbrighi, R. Ripa
u. L. Grandi:

Tödliche Coxsackie-B 5- Myocarditis bei einer
Erwachsenen mit Perioden von Kammerflimmern und
Herzinsuffizienz.

25 jährige Frau erkrankte am 5.7.1963 nach einem leichten, fieberhaften, pharyngealen Infekt an Ohnmachten mit verschiedenen langer Dauer und gelegentlichen epileptiformen Konvulsionen. Das Elektrokardiogramm ergab als Ursache der Bewusstseinsverluste mehr oder weniger langdauernde Perioden von Kammerflimmern sowie kurzdauernde Perioden vollständigen Verschwindens der elektrischen Aktivität. In den Intervallen fand sich eine Senkung der ST-Strecken und Inversion der T-Zacken in mehreren Ableitungen. Ferner liessen sich Perioden von extrasystolischem Bigeminus erfassen, die im Wechsel mit Links- und Rechtsschenkelblock auftraten. Der Blutdruck betrug 100/60 mmHg. Die Temperatur lag um 37,5 Grad. Im Blutbild bestand eine Leukozytose von 9700 mit einer Neutrophilie von 87%. Im Verlauf der Erkrankung stieg die GOT von 17 units auf 27 units und die GPT von 48 units auf 80 units. Der Antistreptolysintiter war mit 125 Einheiten normal. Virologisch: Anstieg der neutralisierenden Antikörper für Coxsackie-B 5 von 1:54 auf 1:128 im Neutralisationstest.

Zunehmend stellten sich bei der Patientin Zeichen der Herzinsuffizienz mit Stauungen im grossen und kleinen Kreislauf ein. Das anfänglich normal grosse Herz zeigte später eine Dilatation des linken Ventrikels. Nach fünf-wöchiger Krankheitsdauer ist die Patientin in einem Anfall von Kammerflimmern verstorben.

Obduktionsbefund: Leichte Dilatation des linken Ventrikels. Myocard blass-braun und streifenfleckig. Kongestion von Lungen, Leber und Milz. Endokard und Herzklappen sowie Coronarien o.B.

Mikroskopisch:

Interstitielle Myocarditis mit interzellulärem Ödem und rundzelliger Infiltration. Herdförmige Muskelfaserdegeneration und Nekrosen. Focale Fibrosen.

Australien 1965, Sidney

Cossart Y. E., J.A. Burgess u. P.D. Nash:

Tödliche Cocksackie-B 4- Myocarditis bei einem Erwachsenen.

Ein 32 jähriger Polizeibeamter, bislang in guter Kondition, erkrankte Mitte Januar 1962 im Rahmen einer Bornholm-Epidemie mit Schmerzen im Epigastrium und in der linken Brustseite. Nach 3 Wochen wurde er wegen zunehmender Atemnot in klinische Behandlung eingewiesen.

Die Lungen waren auskultatorisch und röntgenologisch frei. Es bestand ein Galopprrhythmus mit Tachykardie von ungefähr 125/Minute. Der Blutdruck betrug 130/100 mmHg. Das Herz war beträchtlich nach beiden Seiten dilatiert. Auffälligerweise fand sich im EKG nur eine Sinustachykardie. Die Leber überragte den rechten Rippenbogen um 3 Querfinger. Im Blutbild fand sich eine Leukozytose von 9000 bei normalem Differentialausstrich. Blutsenkung, Rest-N und Leberfunktionsproben waren normal. Der Antistreptolysintiter betrug 50 Einheiten. Zunächst war die Diagnose: Cardiomyopathie unbekannter Ätiologie.- Die Behandlung wurde mit Digitoxin, Diuretica und strenger Bettruhe eingeleitet. Ausserdem erhielt Pat. ein Cortison-Derivat und, da zumindest der Verdacht auf einen stummen Infarkt zunächst nicht eindeutig entkräftet werden konnte, wurde auch eine Antikoagulierung durchgeführt. Schliesslich war das Ergebnis der virologischen Untersuchung mit dem Nachweis von Cocksackie-B 4-Virus im Stuhl eingetroffen. Auffallenderweise zeigte der Titer neutralisierender Antikörper keinen Anstieg. Er betrug in der 3. und 5. Krankheitswoche jeweils 1:4. Auch fiel auf, dass bei dem Patienten keine Erhöhung der Gammaglobuline eintrat. In der Annahme des Bestehens einer Cocksackie-Myocarditis wurde die Cortisontherapie nach Erhalt des virologischen Ergebnisses abgesetzt. Es stellten sich zunehmend weitere Zeichen cardialer Insuffizienz ein mit Stauungsergüssen in beiden Pleuraräumen. Erst wenige Tage vor dem Tod zeigte sich im EKG als einzige pathologische Veränderung eine leichte Hebung der ST-Strecken. Nach einer Krankheitsdauer von 5 Wochen verstarb Patient im Lungenödem.

Obduktionsbefund: Schlanke Dilatation beider Ventrikel.

Myocard blass-braun und streifig-fleckig. Kongestion von Lungen, Leber und Milz. Endokard, Herzklappen und Coronargefässe ohne Befund. Perikard o.B.

Mikroskopisch: Interstitielle Myocarditis mit rundzelliger, lymphozytärer Infiltration. Herdförmige Muskelfaserdegeneration und Nekrosen.

Aus dem Myocard wurde Cocksackie-B 4-Virus isoliert.

USA 1965, New Haven

Sanial S.K., M. Madhavi, M.O. Grabrielson, R.A. Vidone
u. M.J. Browne:

**Tödliche Coxsackie-B 4- Myocarditis bei
einem 13 jährigen Mädchen.**

13 jähriges Mädchen erkrankte plötzlich an Pleurodynie mit Brustschmerzen und Leibschmerzen. Da sich auch etwas blutiger Auswurf eingestellt hatte, wurde sie nach einer Woche unter dem Verdacht einer Pneumonie in klinische Behandlung eingewiesen. Die Auskultation ergab feinblasige Rasselgeräusche über den basalen Lungenabschnitten bds. und einen protodiastolischen Galopprhythmus bei leisen Herztönen. Röntgenologisch fand sich eine beiderseitige Herzdilatation mit Lungenstauung. Im EKG wurde eine Inversion der T-Wellen in Ableitung II und III sowie in den linksseitigen Brustwandableitungen festgestellt. Der Blutdruck betrug 90/70 mmHg und die Pulsfrequenz 120/Min. Temperaturverlauf normal. Das Blutbild zeigte eine Leukozytose von 15000 mit Neutrophilie von 76%. Blutsenkung und Antistreptolysintiter waren normal. Aus Rachenabstrich, Perikardflüssigkeit und Stuhl wurde Coxsackie-B 4-Virus isoliert. Die neutralisierenden Antikörper zeigten einen Titeranstieg auf 1:160 gegen Coxsackie-B 4. Trotz Verabreichung von Digoxin, Prednison, Antibiotica und Diuretica sowie O₂-Beatmung verschlechterte sich der Zustand der Patientin. Es stellten sich weitere cardiale Insuffizienzerscheinungen mit Leber- und Milzschwellung und prätibialem Ödem ein. Der zwischenzeitlich verschwundene Galopprhythmus trat wieder auf. Schliesslich kam es zu einem plötzlichen Herzstillstand mit Exitus. Unter dem Verdacht einer Herztamponade wurde noch eine Perikardparazentese durchgeführt, die aber nur 30 ml seröse Flüssigkeit ergab.

Obduktionsbefund: Interstitielle Myocarditis mit lymphozytärer Infiltration in den subendocardialen Herzmuskelschichten des Spitzenbereichs mit wandständigen Thromben in verschiedenen Stadien der Organisation. Herdförmige lymphozytäre und monozytäre Infiltration im Pankreas.

Australien 1966, Perth

Smith W.G.: Tödliche Coxsackie-B 4- Myocarditis bei einem Erwachsenen.

45 jähriger Arzt machte in den letzten 3 Jahren zweimal eine fieberhafte Myalgie durch. Anfang Oktober 1963 erkrankte er erneut an generalisierten heftigen Muskelschmerzen mit Fieber von 39 Grad. Nach zweiwöchiger häuslicher Behandlung wurde er stationär aufgenommen, da sich auch Atemnot eingestellt hatte.

Die Auskultation ergab einen Galopprrhythmus und feinblasige Rasselgeräusche über den basalen Lungenabschnitten. Röntgenologisch fand sich eine Dilatation des linken Ventrikels und Lungenstauung. Das EKG ergab einen Linksschenkelblock. Der Blutdruck betrug 110/90 mmHg, die Pulsfrequenz 110/Min. Blutbild, Blutsenkung und Antistreptolysintiter waren normal. Virologisch fand sich ein signifikant hoher Titer von 1:640 im Neutralisationstest für Coxsackie-B 4.

Nach Behandlung mit Aspirin, Digoxin und Bettruhe besserte sich zunächst der Zustand, sodass Patient in häusliche Weiterbehandlung entlassen werden konnte. Dort stellte sich aber wiederum eine Verschlechterung ein. Es traten zunehmend cardiale Insuffizienzerscheinungen auch im grossen Kreislauf auf. Patient wurde deshalb erneut in klinische Behandlung eingewiesen, wo er aber noch am Aufnahmetag verstarb.

Eine Obduktion wurde von den Angehörigen verweigert. Der Krankheitsverlauf betrug insgesamt 9 Wochen.

SMITH, der Autor des Berichtes über den letztgenannten Todesfall aus Perth in Australien, hatte in seiner Veröffentlichung von 1966 noch über 3 weitere bemerkenswerte Fälle von Cocksackie-Myocarditis berichtet, und zwar über einen 30 jährigen Mann, bei dem die mit Galopprrhythmus, Dilatation, T-Inversion und Herzinsuffizienz verlaufene Cocksackie-B 2-Myocarditis noch durch eine ausgeprägte, akute Nephritis kompliziert war und trotzdem eine völlige Heilung unter Normalisierung aller Befunde innerhalb von 9 Wochen erreicht wurde.-

Der zweite Fall betraf eine 30 jährige Frau, die nach einer Pleurodynie an einer Cocksackie-B1-Myocarditis erkrankte, und bei der die elektrocardiographischen Zeichen der Innenschichtschädigung auch nach 1 1/2 Jahren noch unverändert fortbestanden.

Der 3. Fall ist durch das Auftreten einer Mitralinsuffizienz mit Vorhofflimmern nach dreimaliger Erkrankung an fieberhafter epidemischer Myalgie und Cocksackie-B 5-Myocarditis bei einem 27 jährigen Mann bemerkenswert, wobei der Verfasser die Frage offenlässt, ob es sich bei der Mitralinsuffizienz um eine funktionelle relative Klappeninsuffizienz bei myopathischer Dilatation oder um einen organischen Klappenfehler durch virale Endokarditis handelt.

Schliesslich berichtete 1966 noch SUN aus Baltimore in USA von der Erkrankung eines 19 jährigen Mädchens an Cocksackie-B 3-Myocarditis und Hepatitis, wobei letztere biotisch als anikterische, interstitielle Cocksackie-Hepatitis abgeklärt worden war.

In Tabelle 8 sind die Erkrankungsfälle an Cocksackie-Myocarditis des Weltchriftums bei Erwachsenen chronologisch nach Ort, Alter und den wichtigsten klinischen Befunden vergleichbar zusammengestellt. Insgesamt erschienen 14 Veröffentlichungen über zusammen 27 Fälle vornehmlich aus USA, Südafrika und Australien. Aus Europa ist nur je eine Mitteilung aus Italien (PAN-SINI et al.), der Tschechoslowakei (MÜLLER u. KASOVA) und Irland (CONOLLY) vorhanden. Das Alter der Pat. lag zwischen 12

Klinische Befunde bei Coxsackie - Myocarditis Erwachsener
(Fälle des Weltschrifttums)

Nr.	Jahr	Autor	Land	Ort	Z	S	A	Initial-Syndrom	Organmanifestation	Cox-Typ
1	1959	Null u. Castle	USA	Salt Lake City	1	m	2424	Pleurodyn.	Myocarditis mit Insuff.	B 5
2	"	"	"	"	1	m	35	"	Myocarditis mit Insuff.	B 5
3	1960	Woodward et al.	"	Baltimore	1	m	26	"	Myocarditis mit Insuff.	B 2
4-13	"	Müller u. Kasova	CSSR	Praha	10	5/5	18-52	"	Myocarditis mit Insuff.	B 3
14	1961	Agranat	Südafr.	Johannesburg	1	m	39	"	Myocarditis mit Insuff.	B 1
15	"	Swann	USA	Chattanooga	1	m	28	"	Myocarditis mit Insuff.	B 4
16	"	Glazchen	Südafr.	Johannesburg	1	w	24	"	Orchitis Myocarditis mit Insuff.	B 1
17	"	Conolly	Irland	Belfast	1	m	12	"	Meningitis, Oophoritis, Rush	B 5
18	1963	Pollen	USA	Washington	1	m	15	"	Myocarditis	B 5
19	1964	Artenstein et al.	"	"	1	w	22	"	Myocarditis	B 4
20	"	Pansini et al.	Italien	Ferrara	1	w	25	Grippe-Infekt	Myocarditis mit Insuff.	B 5
21	1965	Burgess et al.	Austr.	Sidney	1	m	32	Pleurodyn.	Anfälle v. Kammerflimmern Myocarditis mit Insuff.	B 4
22	"	Saunial et al.	USA	New Haven	1	w	13	"	Myocarditis mit Insuff.	B 4
23	1966	Smith	Austr.	Perth	1	m	45	Myalgie	Myocarditis mit Insuff.	B 4
24	"	"	"	"	1	m	30	"	Myocarditis mit Insuff.	B 2
25	"	"	"	"	1	w	30	Pleurodyn.	Akute Nephritis Myocarditis mit Insuff.	B 1
26	"	"	"	"	1	m	27	Myalgie	Myocarditis mit Insuff.	B 5
27	"	SUN	USA	Baltimore	1	w	19	Pleurodyn.	Myocarditis mit Insuff. Myocarditis mit Insuff. Myocarditis mit Insuff. Lymphozytäre Hepatitis	B 3

Zeichenerklärung
Z = Zahl
S = Sex
A = Alter

Tab. 8

Fortsetzung

Klinische Befunde bei Coxsackie-Myocarditis Erwachsener
(Fälle des Weltschrifttums)

Nr.	Beschwerden	Dyspnoe nach	Callo- Rhyth.	Dila- tation	ST	Elektrocardiogramm	B l u t	ASE	Neutral.	Vir o l o g i e
					Depr.	Inv. nach	lenko.	GO ²	Test	Isolierung
1	Pleurodynie	2 Wo.	+	+	+	5 Wo.	17	7750	-	125 B 5 1: 128
2	"	3 Wo.	+	+	-	6 Wo.	30	15000	-	norm B 5 1: 128
3	"	5 Tg.	+	+	+	2 Wo.	24	7200	-	50 B 2 1: 1280
4-13	"	-	-	-	+	3-4 Wo.	leicht	norm	-	- B 3
14	"	1 Wo.	+	+	+	5 Wo.	23	9000	38	50 B 1 1: 4096
15	"	1 Wo.	-	+	+	3 Wo.	-	8700	-	norm B 4 1: 128
16	"	1 Wo.	-	+	+	6 Wo.	4	norm	16	50 B 1 1: 180
17	"	4 Tg.	-	+	+	2 Wo.	norm.	13700	18	norm B 5 1: 256
18	"	2 Wo.	-	+	+	8 Wo.	50	14500	-	norm B 4 1: 540
19	"	5 Tg.	-	+	+	1 Wo.	-	9700	27	125 B 5 1: 128
20	Gripp.-Infekt	1 Wo.	-	+	+	Kammerflimmern	3	9000	-	50 B 4 1: 160
21	Pleurodynie	2 Wo.	+	+	-	letal	2	15000	-	norm B 4 1: 640
22	Pleurodynie	1 Wo.	+	+	-	letal	2	norm	-	norm B 4 1: 256
23	Myalgie	2 Wo.	+	+	+	Linksschenkelblock	2	17600	-	norm B 2 1: 320
24	Myalgie	3 Wo.	-	+	+	6 Wo.	95	11000	12	norm B 1 1: 320
25	Pleurodynie	-	-	+	+	18 Mo.	37	1100	norm	norm B 5 1: 320
26	Myalgie	-	-	+	+	24 Mo.	10	6800	640	norm B 3 1: 640
27	Pleurodynie	-	-	-	+	4 Wo.	23	(Hepatitis)		

Zeichenerklärung ST- Depr. = ST- Depression
T- Inv. = T- Inversion

und 52 Jahren, wobei das dritte und vierte Lebensjahrzehnt am häufigsten betroffen wurde. Die Coxsackie-Ätiologie war teils durch Virusisolierung, teils durch serologische Untersuchung hinreichend gesichert. In drei von vier letal verlaufenen Fällen konnte die Myocarditis auch autoptisch bestätigt werden. Hierbei gelang COSSART, BURGESS und NASH auch die Isolierung von Coxsackie-Virus aus dem Myocard eines Erwachsenen. Nach dem klinischen Bild handelt es sich bei den im Weltschriftum mitgeteilten Fällen vornehmlich um schwere Erkrankungen, bei welchen die Myocarditis mit Herzinsuffizienz einherging. Dass aber auch leichtere Formen ohne manifeste Herzinsuffizienz vorkommen können, zeigt die Mitteilung von MÜLLER u. KASOVA, die während einer kleinen Bornholm-Epidemie in Prerov in der Tschechoslowakei bei 10 von 17 an Pleurodynie erkrankten passagere, pathologische Veränderungen im Elektrokardiogramm feststellten. Diese veranlassten sie zur Annahme einer Coxsackie-Myocarditis. Solche, zwar ebenfalls akute, aber leichtere, ja sogar subklinische Verlaufsformen von Coxsackie-Myocarditis scheinen bei Erwachsenen viel häufiger zusein, als man bisher glaubte. Dies bestätigen auch Beobachtungen, die im letzten Jahr an der Medizinischen Universitäts-Poliklinik in München gemacht wurden.

Eigene Kasuistik. Von Oktober 1965 bis Oktober 1966 konnten an der Medizinischen Universitäts-Poliklinik in München 12 Fälle von akuter Coxsackie-Myocarditis festgestellt werden. Auch hier handelte es sich um jüngere Menschen, vorwiegend im Alter von 20-30 Jahren, bei denen die cardilogische Untersuchung insbesondere elektrokardiographisch das Vorhandensein von Störungen der Reizbildung, der Reizleitung und der Erregungsrückbildung ergab. Schon das junge Lebensalter machte als Ursache solcher pathologischer EKG-Veränderungen eine Myocarditis wahrscheinlich. Vor Annahme einer viralen Genese derselben wurde eine Streptokokken-Ätiologie ausgeschlossen. In systematischer Abklärung mittels Komplement-

bindungsreaktion und Neutralisationstest konnte eine Cocksackie-Ätiologie diagnostiziert werden. Nur eine Hälfte der Fälle hatte subjektive Beschwerden seitens des Herzens. Bei der anderen Hälfte verlief die Myocarditis subklinisch. Der initiale Cocksackie-Infekt war in 2/3 der Fälle uncharakteristisch bzw. inapparent und nur zweimal mit Herpangina und dreimal mit fieberhaften Arthralgien verlaufen. Manifeste Herzinsuffizienz trat nicht auf. Da das EKG das wichtigste Mittel zur Diagnose einer Myocarditis ist, sind die hiesigen Fälle nach dem elektrocardiographischen Befund geordnet und nachfolgend beschrieben.

Die e r s t e Gruppe, Fall 1 - 5, umfasst extrasystolische Formen. Fall 5 weist gleichzeitig auch Störungen der Erregungsrückbildung auf.

Die z w e i t e Gruppe, Fall 6 und 7, zeigt je eine Myocarditis mit Überleitungsstörung in Form eines AV-Blockes 1. Grades. Fall 7 ist ebenfalls mit Erregungsrückbildungsstörung kombiniert.

Die d r i t t e Gruppe, Fall 8 - 10, umfasst Myocarditiden mit Erregungsrückbildungsstörungen vom Innenschichttyp.

Mit der v i e r t e n Gruppe sind noch zwei Fälle angefügt (11 und 12), bei denen der virologische Nachweis zwar nicht gelang, eine Cocksackie-Ätiologie aber wegen zeitlichen Zusammenhangs und gleicher Symptomatik wahrscheinlich ist. Beide zeigen Erregungsrückbildungsstörungen. Fall 12 hat zusätzlich noch Extrasystolen.

Fall 1

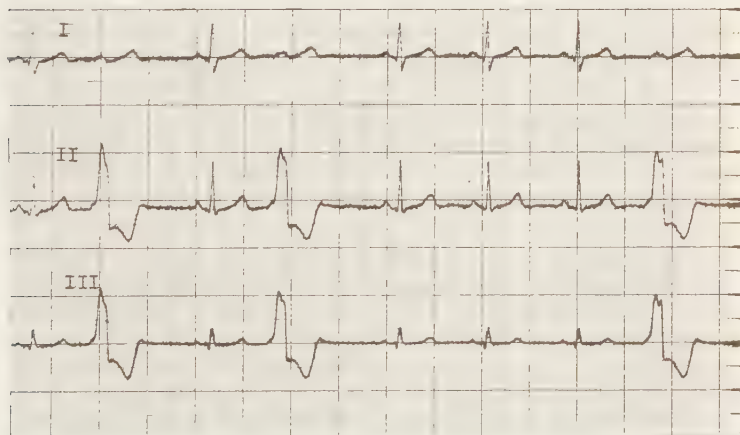
Coxsackie-A 2 - Myocarditis mit ventriculären Extrasystolen

Ba. Untersuchungstag 24.2.1966

22 jährige Frau erkrankte Anfang Februar 1966 an Sehstörungen am rechten Auge. Am 21.2.1966 wurde sie in der hiesigen Universitäts-Augenklinik untersucht, wobei eine Uveitis festgestellt wurde. Da sie auch über Herzstolpern klagte, erfolgte Überweisung zur internistischen Untersuchung. Die Auskultation ergab gehäufte Extrasystolen bei einer Pulsfrequenz von 72/Min. Der Blutdruck betrug 110/70 mmHg. Die Herzverhältnisse waren röntgenologisch normal. Im EKG fanden sich zahlreiche monomorphe, ventriculäre Extrasystolen und ein angedeuteter inkompletter Rechtsschenkelblock. Am Kammerkomplex bestand kein krankhafter Befund. Rotes Blutbild o.B. Leukozyten 7100 mit Neutrophilie. Blutsenkung 7/15. Antistreptolysintiter 150 ASE. CRP negativ. LTT negativ.

Virologisch fand sich ein significant hoher Titer von 1:1024 im Neutralisationstest für Coxsackie - A 2.

Kontroll-EKG vom 4.3.1966: Nur noch vereinzelt Extrasystolen. Keine sonstige Änderung des Kurvenverlaufs.



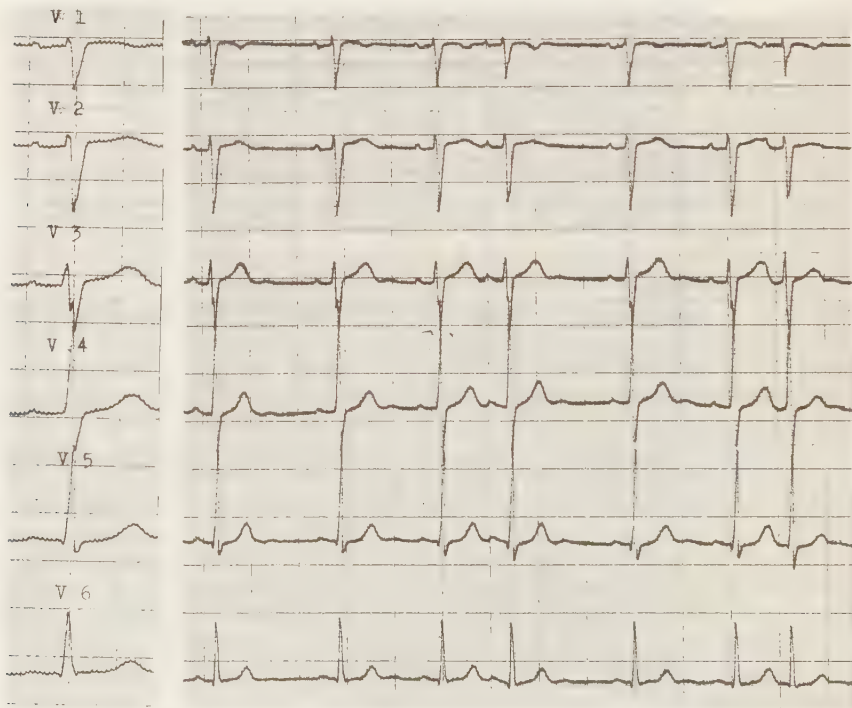
Fall 1. EKG vom 24.2.1966. Zahlreiche monomorphe, ventriculäre Extrasystolen. Angedeuteter inkompletter Rechtsschenkelblock.

Fall 2

Coxsackie-A 9- Myocarditis mit gekoppelten, supraventriculären Extrasystolen.

L8. Untersuchungstag: 8.8.1966

40 jährige Frau in normaler Körperverfassung erkrankte Anfang Mai 1966 an Schwindelgefühl, häufigem Herzklopfen und an Herzstichen. Die Auskultation ergab eine extrasystolische Arrhythmie. Der Blutdruck betrug 140/80 mmHg. Röntgenologisch waren die Herzverhältnisse normal. Im EKG fanden sich supraventriculäre Extrasystolen zum Teil in Dreierrhythmus gekoppelt und ein angedeuteter Rechtsschenkelblock. Rotes Blutbild o.B. Leukozyten 7650. BKS 6/11 n. W. Antistreptolysintiter 50 ASE. Virologische Diagnostik: KBR positiv für Cocksackie A 9



Fall 2. EKG vom 8.8.1966. Supraventriculäre Extrasystolen in Dreierrhythmus gekoppelt. Angedeuteter, incompleter Rechtsschenkelblock.

Fall 3

Coxsackie-A 9 -Myocarditis mit ventriculären Extrasystolen
Fieberhafte Arthralgien

Tri. Untersuchungstag 14.7.1966

25 jährige Frau erkrankte am 22.6.1966 mit Fieber und Schmerzen in beiden Kniegelenken. Diese fühlten sich heiss an und waren leicht geschwollen. Mit den Gelenkbeschwerden hatten sich auch Herzstiche und Herzklopfen eingestellt. Mittlerweile ist das Fieber abgeklungen und die Gelenkschmerzen sind verschwunden. Die Herzbeschwerden blieben aber bestehen.

Auskultatorisch fand sich eine extrasystolische Arrhythmie, bei einer Pulsfrequenz von 80/Min. Das EKG zeigte zahlreiche ventriculäre Extrasystolen bei normalen Kammerkomplexen. Röntgenologisch waren die Herzverhältnisse normal. Der Blutdruck betrug 120/80 mmHg. Die Kniegelenke waren äusserlich wieder o.B. Es bestand aber noch eine geringe Schmerzhaftigkeit bei Bewegungen.

Rotes Blutbild o.B. Leukozyten 8800. Diff.-Ausstrich normal. Blutsenkung 2/4 n.W. Der Antistreptolysintiter betrug 100 ASE. CRP und LTT waren negativ.

Virologische Diagnostik: KBR positiv für Coxsackie-A 9.

Fall 4

Coxsackie- A 9 Myocarditis mit ventriculären Extrasystolen
Herpangina und Arthralgien

Va. Untersuchungstag 4.1.1966

22 jähriger Mann erkrankte Mitte Dezember 1965 an Fieber und Schmerzen in Finger und Handgelenken beiderseits sowie im rechten Kniegelenk und linken Sprunggelenk. Die Gelenke waren heiss, leicht gerötet und geschwollen. Gleichzeitig traten Herzklopfen und Herzstiche auf.

Am Untersuchungstag waren die Gelenke äusserlich wieder normal, jedoch bestand noch eine geringe Bewegungsschmerzhaftigkeit. An den Tonsillen und an der Rachen Schleimhaut fanden sich kleinfleckige Beläge. Die Auskultation ergab extrasystolische Arrhythmien. Im EKG fanden sich zahlreiche ventriculäre Extrasystolen bei normalen Kammerkomplexen. Röntgenologisch waren die Herzverhältnisse normal. Der Blutdruck betrug 125/70 mmHg. Blutsenkung 12/26 n.W. Leukozyten 4800. Diff.-Ausstrich normal. Der Antistreptolysintiter betrug 125 ASE. Die Elektrophorese war normal. Virologische Diagnostik: KBR positiv für Coxsackie-A 9.

In der Folgezeit gingen die Gelenkbeschwerden völlig zurück und die Extrasystolen wurden seltener.

Fall 5

Coxsackie-A 2 Myocarditis mit gekoppelten ventriculären Extrasystolen und Erregungsrückbildungsstörungen.

Dr. Pl. Untersuchung Mitte März 1966

28 jährige Ärztin erkrankte Mitte März 1966 an einem fieberhaften, grippeartigen Infekt. Fieber und Affektion der oberen Luftwege waren nach ungefähr 1 Woche wieder abgeklungen, aber es blieb eine auffällige Schwäche und rasche Erschöpfung bestehen. Ferner hatte die Pat. seit diesem Infekt vermehrt Herzstolpern und Tachykardien.

Das EKG ergab im Dreierhythmus festgekoppelte Extrasystolen und eine Abflachung der T-Wellen. Nach Belastung Zunahme der Extrasystolen und Verstärkung der Erregungsrückbildungsstörung mit leichter Inversion der Endschwankung. Röntgenologisch waren die Herzverhältnisse normal. BKS am 26.4.1966 2/4 n.W. Der Antistreptolysintiter betrug 100 ASE. CRP und LTT waren negativ.

Virologisch: KBR positiv für Coxsackie-A 2.

EKG-Kontrolle vom 26.4.1966: Verminderung der Extrasystolen und Rückgang der Erregungsrückbildungsstörung.

Fall 6

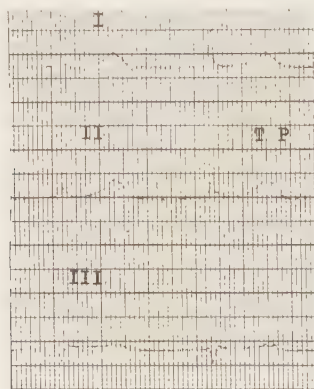
Coxsackie- A 9 - Myocarditis mit AV-Block 1. Grades

Ött. Untersuchungstag 29.12.1965

58 jähriger Mann in ausreichendem Kräftezustand hat seit Oktober 1965 anfallsweise auftretendes Herzklopfen. Er wird von der hiesigen Universitäts-Augenklinik, wo er wegen einer Iritis in Behandlung steht zur Überprüfung der Herzverhältnisse nach hier überwiesen. Gemäss HNO-Untersuchungsbefund besteht kein Fokus im Rachenbereich. Pulsfrequenz bei der Erstuntersuchung 132/Min., später 110/Min. Auskultatorisch findet sich eine Spaltung des 1. Tones über der Spitze. Blutdruck 120/80 mmHg. Röntgenologisch sind die Herzverhältnisse normal. Im Elektrokardiogramm besteht ein AV-Block 1. Grades mit einer PQ-Zeit von 0,40 Sek. Die P-Zacke ist mit der T-Welle überlagert. Am Kammerkomplex kein krankhafter Befund. Sinustachykardie. Die Grundumsatzbestimmung ergibt - 11%. Rotes Blutbild o.B. Leukozyten 12900. BKS 24/53 nach Westergreen. GOT 34,2 WE. Antistreptolysintiter 225 ASE.

Virologisch: KBR positiv für Coxsackie-A 9.

EKG vom 14.1.1966: Keine Änderung.



Fall 6. EKG vom 29.12.1965: AV-Block 1. Grades mit Überlagerung von P und T. PQ-Zeit 0,40 Sek.

Fall 7

Coxsackie-A 2 Myocarditis mit AV-Block 1. Grades und
Erregungsrückbildungsstörung.
Herpangina

Bre. Untersuchungstag 30.6.1966

15 jähriger Junge hatte seit 3 Jahren mehrfach Angina, zuletzt im Oktober 1965. Er wurde damals stationär im Krankenhaus Mällersdorf behandelt, wo auch ein Tbc.-verdächtiger Lungenbefund festgestellt wurde. Es folgte deshalb eine sechsmonatige Behandlung in der Heilstätte Kostenz. Dort wurde auch ein EKG angefertigt, welches einen pathologischen Befund ergab, der die Annahme einer Myocarditis rechtfertigte. Dem Pat. wurde eine Tonsillektomie vorgeschlagen. Er wird nun von der Universitäts-HNO-Klinik zur Überprüfung der Operationsfähigkeit nach hier überwiesen.

Der Allgemeinzustand des Pat. ist ausreichend. Die Tonsillen sind vergrößert und zerklüftet. Auskultatorisch findet sich über der Herzspitze und dem Erbischen Punkt eine Doppelung des ersten Tones mit systolischem Crescendogeräusch und Galopprrhythmus. Blutdruck 105/55 mmHg. Pulsfrequenz 78/Min. Die Leber ist nicht vergrößert. Es besteht kein Knöchelödem. Röntgenologisch sind die Herzverhältnisse normal. Kein Anhalt für Klappenfehler. Das EKG zeigt einen AV-Block 1. Grades mit einer Verlängerung von PQ auf 0,28 Sek., sowie eine Störung der Erregungsrückbildung vom Innenschichttyp mit Abflachung der T-Wellen in Ableitung II. Das EKG vom folgenden Tage (1.7.1966) ergibt eine Zunahme der Erregungsrückbildungsstörung mit Negativierung von T in V1 und V2 sowie starker Abflachung von T in V3 und V4. Die EKG-Kontrolle vom 12.7.1966 lässt einen Rückgang der Erregungsrückbildungsstörung erkennen und am 20.7.1966 ist am Kammerkomplex kein krankhafter Befund mehr nachweisbar. Der AV-Block 1. Grades bestand aber noch fort. Nach d. elektrokardiographischen Entwicklung musste ein aktiver Myocardprozess angenommen werden.

Rotes Blutbild, Leukozyten und Diff.-Ausstrich waren normal. BKS 5/13 n.W. Antistreptolysintiter 250 ASE. CRP negativ. LTT negativ. Elektrophorese o.B. GOT 22 WE. Virologisch findet sich ein signifikant hoher Titer von 1:1024 im Neutralisationstest für Coxsackie-A 2 und ein leichter Immuntiter von 1:32 für die artverwandten Antigene A 7 und A 9.

Nachdem bei dem Pat. der pathologische EKG-Befund in wechselnder Intensität seit einem Jahr beobachtet wurde, ist ein mehr schubweiser Verlauf der Myocarditis wahrscheinlich.

Die Tonsillektomie wurde zunächst hinausgeschoben.

Fall 8

Coxsackie- A 9 Myocarditis mit Erregungsrückbildungsstörung
vom Innenschichttyp.
Ulcus duodeni

Arn. Untersuchungstag 24.8.1966

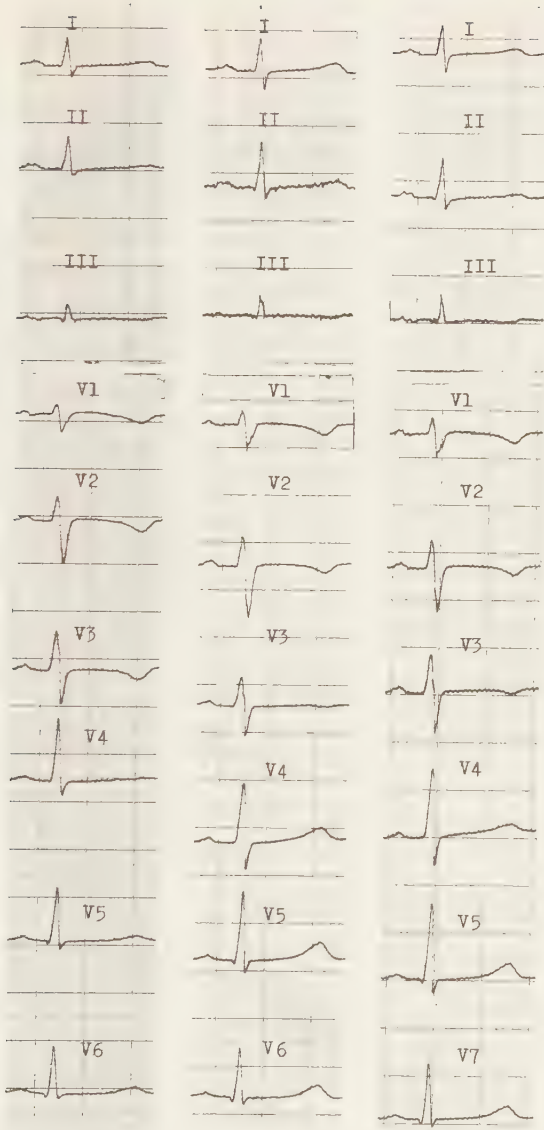
29 jähriger Mann in ausreichendem Ernährungs- und Kräftezustand leidet seit einem Jahr an Magenbeschwerden. Am 1.8.1966 wurde er wegen heftiger Magenkrämpfe in der hiesigen Chirurgischen-Universitätsklinik aufgenommen. Da sich eine Operationsindikation nicht ergab, erfolgte Überweisung nach hier. Die Röntgenuntersuchung des Magens zeigte ein Ulcus duodeni. Herzbeschwerden hatte Pat. nicht angegeben. Auskultatorisch fand sich aber ein leises systolisches Geräusch über der Herzbasis und das EKG zeigte am 24.8.1966 eine Abflachung der T-Wellen in Ableitung II und III und eine Negativierung von T in V1 - V3. Röntgenologisch waren die Herzverhältnisse normal. Der Blutdruck betrug 110/70 mmHg, die Pulsfrequenz 60/Min. Rotes Blutbild o.B. Leukozyten 11700 bei normalem Diff.-Ausstrich. BKS 10/27. Antistreptolysintiter 166 ASE. Virologisch: KBR positiv für Coxsackie-A 9.

EKG-Kontrolle vom 29.9.1966: Rückgang der T-Inversion in V3 und Zunahme der T-Positivität in V4 - V6.

EKG-Kontrolle vom 20.10.1966: Keine weitere Änderung.

Somit war nach 2 Monaten zwar eine Besserung im Kurvenverlauf des EKG zu erkennen, jedoch noch keine volle Ausheilung.

Demonstration der EKG-Serie zu Fall 8 erfolgt auf der nächsten Seite.



24.8.1966

29.9.1966

20.10.1966

Fall 8 Elektrokardiogramm-Serie

Fall 9

Coxsackie- A 9 Myocarditis mit Erregungsrückbildungsstörung vom Innenschichttyp.
Fieberhafte Arthralgien.
Maculo-papulöser Rash.

Ri. Untersuchungstag 21.10.1965

25 jährige Frau erkrankte am 18.10.1965 fieberhaft mit Schmerzen und Schwellung des Zeigefingergrundgelenkes links und des rechten Kniegelenkes. Gleichzeitig war ein flüchtiger maculo-papulöser Rash aufgetreten. Am Untersuchungstag stellten sich auch noch Schmerzen und Schwellung am rechten Ellbogengelenk ein. Die Tonsillen waren etwas gerötet und hyperplastisch. Die Herzverhältnisse waren auskultatorisch und röntgenologisch o.B. Das EKG vom 21.10.1965 zeigte aber eine Negativierung der T-Wellen in V2 und V3 und eine starke Abflachung derselben in den übrigen Ableitungen. Der Blutdruck betrug 120/80 mmHg und die Pulsfrequenz 58/Min. Im Blutbild bestand eine Leukozytose von 15000. Die Blutsenkung betrug 12/28 n.W. Der Antistreptolysintiter war mit 166 ASE normal. CRP und LTT waren negativ. Auch die Elektrophorese war normal. Die virologische Diagnostik ergab eine positive KBR für Coxsackie-A 9.

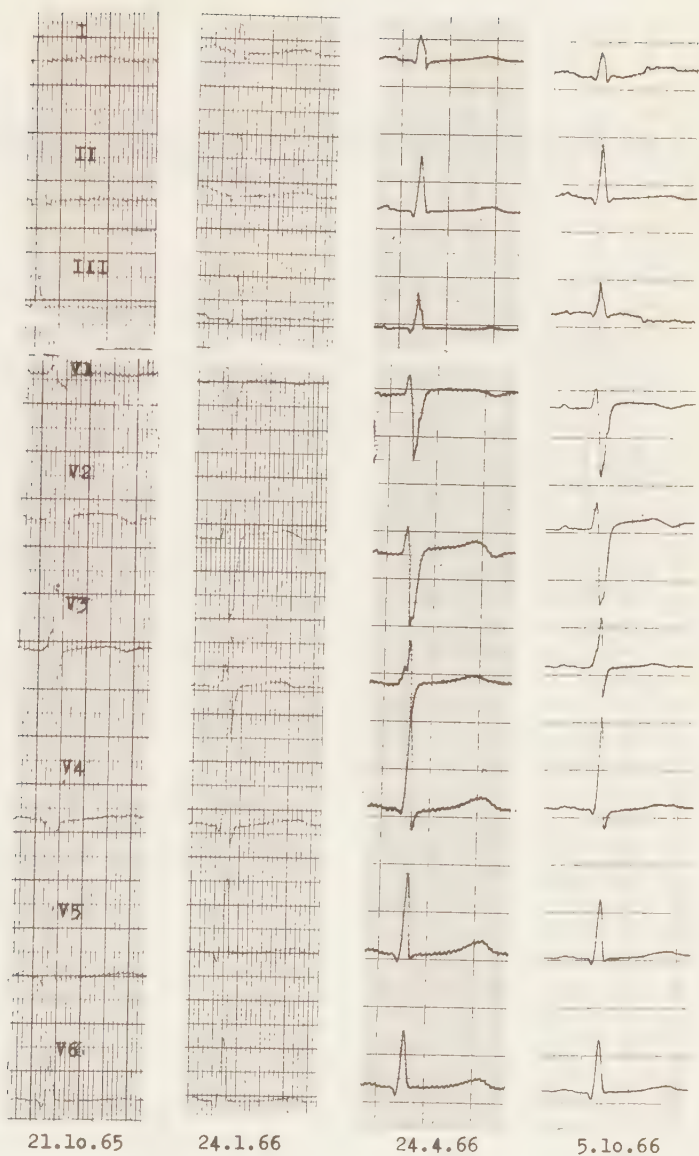
Die weiteren EKG-Kontrollen liessen eine Rückbildung der pathologischen EKG-Veränderungen erkennen, aber eine völlige Normalisierung war selbst nach der letzten Kontrolluntersuchung am 5.10.1966 nach fast 1 Jahr noch nicht erreicht.

EKG-Kontrolle vom 24.1.1966: Rückgang der Erregungsrückbildungsstörung mit Aufhebung der T-Inversion in V2 und V3. Beginnende positive Anhebung der T-Wellen in allen Ableitungen.

EKG-Kontrolle vom 24.4.1966: Weitere Zunahme der T-Positivität in allen Ableitungen.

EKG-Kontrolle vom 5.10.1966: Erneute Abflachung der T-Wellen in allen Ableitungen. Fortbestand der Erregungsrückbildungsstörung mässigen Grades.

Demonstration der EKG-Serie zu Fall 9 erfolgt auf der nächsten Seite.



Fall 9 Elektrokardiogramm-Serie

Fall 10

Coxsackie-B 2 Myocarditis mit Erregungsrückbildungsstörung vom Innenschichttyp.

Gei. Untersuchungstag 10.8.1966

36 jährige Frau fühlt sich seit März 1966 krank. Nach anfänglichem Fieber und Kopfschmerzen litt sie unter einem auffälligem Schwächegefühl und rascher Erschöpfung. Herzbeschwerden hatte sie nicht. Auskultatorisch und röntgenologisch waren Lunge und Herz o.B. Das EKG zeigte aber eine Abflachung der T-Wellen in Ableitung II und aVF, sodass eine Störung der Erregungsrückbildung angenommen werden musste. Nach Belastung kam es noch zu Ausbreitung der T-Abflachung auf V4 - V6 und zu einer Inversion der T-Wellen in Ableitung III. Der Blutdruck betrug 120/80 mmHg und die Pulsfrequenz 73/Min. Blutsenkung 4/11 n.W. Leukozytenzahl 7050 bei normalem Diff.-Ausstrich. Der Antistreptolysintiter lag unter 100 ASE. CRP und LTT negativ. Elektrophorese normal.

Die virologische Diagnostik ergab eine positive KBR für Coxsackie-B 2.

Nach 4 Wochen war eine Normalisierung des Elektrokardiogramms eingetreten, die auch in der Folgezeit fortbestand.

Fall 11

Virale Myocarditis mit Störung der Erregungsrückbildung
und wahrscheinlicher Coxsackie-Ätiologie

Li. Untersuchungstag 31.8.1966

26 jährige Frau wurde am 31.8.1966 zu poliklinischer Untersuchung überwiesen, nachdem sie am Tage zuvor mit Frösteln, Schwindel und starkem Herzklopfen erkrankt war und den Notdienst-Arzt gerufen hatte.

Während die Auskultation nur eine Spaltung des 1. Tones über der Spitze ergab, zeigte das EKG eine Erregungsrückbildungsstörung mit Abflechung der T-Wellen in Ableitung II, aVF und V4 - V5. Röntgenologisch waren die Herzverhältnisse normal. Der Blutdruck betrug 110/80 mmHg und die Pulsfrequenz 80/Min. Blutsenkung und Blutbild waren ebenfalls normal. Der Antistreptolysintiter lag unter 100 ASE. CRP und LTT waren negativ. Auch die Elektrophorese war o.B. Die Tonsillen wurden bei HNO-ärztlicher Untersuchung als reizlos bezeichnet. Der Grundumsatz betrug + 23% und der Calcium-Spiegel des Serums 9,3 mg%.

Weitere EKG-Kontrollen zeigten eine Zunahme der Erregungsrückbildungsstörung mit Inversion der T-Wellen in V2 - V6. Bei der letzten EKG-Kontrolle am 11.11.1966 war noch keine Rückbildung erkennbar.

Die virologische Diagnostik brachte indiesem Fall keine ätiologische Klärung. Unter Berücksichtigung des Umstandes, dass routinemässig nicht alle Enterovirus-Typen serologisch getestet werden und die KBR bei Virus-Infektionen nach LENNARTZ u. KUWERT nur in 87% positive Ergebnisse liefert, halten wir eine Coxsackie-Ätiologie auch deshalb für wahrscheinlich, weil die Symptomatik dieses Falles mit anderen ätiologisch geklärten Fällen übereinstimmt und die Erkrankung im Häufigkeitsgipfel der Enterovirus-Infektionen auftrat.

Fall 12

Virale Myocarditis mit Extrasystolen und Erregungsrückbildungs-
störung bei wahrscheinlicher Coxsackie-
Ätiologie.

Wa. Untersuchungstag 31.8.1966

26 jährige Frau fühlte sich seit Juni 1966 krank. Sie klagte über ein starkes Schwächegefühl, über Müdigkeit und rasche Erschöpfung verbunden mit Herzstichen und häufigem Herzklopfen.

Auskultatorisch findet sich eine extrasystolische Arrhythmie und eine Spaltung des zweiten Herztones über der Spitze. Das EKG zeigte gehäufte ventriculäre Extrasystolen teils in Kettenform teils als Bigeminus auftretend und eine Störung der Erregungsrückbildung mit Abflachung der T-Wellen in Ableitung II, aVF und V4 - V6. Röntgenologisch waren die Herzverhältnisse normal. Der Blutdruck betrug 130/80 mmHg. Rotes Blutbild o.B. Leukozyten 6200 bei normalem Blutaussstrich. Blutsenkung 4/12 n.W. Der Antistreptolysintiter betrug 250 ASE. CRP und LTT waren negativ. GOT 9 WE. Elektrophorese o.B.

Bei den weiteren EKG-Kontrollen zeigte sich bereits ein Rückgang der Extrasystolen, aber die Veränderungen des Kammerkomplexes bestanden zunächst noch fort.

Auch in diesem Fall brachte die virologische Diagnostik keine Klärung. Da die Erkrankung ebenso wie bei Fall 8 im Häufigkeitsgipfel der Enterovirus-Infektionen lag und gleiche Symptomatik wie andere ätiologisch geklärte Fälle zeigte, ist eine Coxsackie-Ätiologie wahrscheinlich. Auch hier ist zu berücksichtigen, dass die KBR nur in 87% der Coxsackie-Infektionen positive Ergebnisse bringt und dass routinemässig nicht alle Typen getestet werden.

Tab. 9

Klinische Befunde bei Coxsackie-Myocarditis Erwachsener
(Eigene Kasuistik)

Nr.	Name	S	A	Unters. Datum	Initial Syndrom	Beschwerden	ES	AV	Elektrocardiogramm		B l u t		Virologie			
									ST- Depr. Inv. nach nichtnach	T- Normalisierung	BKS Leuko.	GOT	ASE	Neutral.-Test bzw. KBR		
1	Ba.	w	22	24.2.66	Inapparent	Sehstörungen	+	--	-	-	7	7100	- 150	1:1024	A 2	
2	Lö.	w	40	8.8.66	Inapparent	Herzstiche	+	-	-	-	6	7650	- 50	KBR +	A 9	
3	Tr.	w	25	14.7.66	Arthralgie	"	+	-	-	-	2	8800	- 100	KBR +	A 9	
4	Va.	w	22	4.1.66	Herpangina	Gelenkschm.	+	-	-	-	12	4800	- 125	KBR +	A 9	
5	Pi.	w	28	15.3.66	Grip-Infekt	Herzklappen	3	-	+	+	2	norm	- 100	KBR +	A 2	
6	Öt.	m	58	14.1.66	Inapparent	herzklopfen	-	+	-	-	3 Mo.	24	12900	34 225	KBR +	A 9
7	Br.	m	15	30.6.66	herpangina	Fokalsanierung	-	+	-	-	12 Mo.	5	4400	22 250	1:1024	A 2
8	Ar.	w	29	24.8.66	Inapparent	Magenbeschw.	-	-	-	+	2 Mo.	10	11700	- 166	KBR +	A 9
9	Ri.	w	25	21.10.65	Arthralgie	Gelenkbeschw.	-	-	-	+	12 Mo.	12	15000	- 166	KBR +	A 9
					exanthem											
10	Ge.	w	36	10.8.66	Infekt	Schwäche	-	-	-	+	4 Mo.	4	7050	- 100	KBR +	B 2
11	Li.	w	26	31.8.66	Inapparent	herzklopfen	-	-	-	-	2 Mo.	4	6400	- 100		
12	Wa.	w	20	21.10.66	Inapparent	Herzklappen	+	-	-	+		4	6200	9 250		

Zeichenerklärung: S = Sex ES = Extrasystolen ST- Depr. = ST-Depression
A = Alter AV = AV.-Block 1. Grades T- Inv. = T-Inversion

D i s k u s s i o n .

Wie die Erkrankungsfälle an Cocksackie-Myocarditis des Welt-schrifttums (Tabelle 8) und die eigenen Fälle (Tabelle 9) zeigen, ist diese Erkrankung nicht nur auf das Kindesalter beschränkt, sondern kommt im Rahmen der Cocksackie-Infektionen auch beim Erwachsenen vor, wobei sowohl leichte und subklinische Formen, als auch schwere Verläufe mit Herzinsuffizienz und letalem Ausgang beobachtet worden sind. In der Literatur scheinen vornehmlich nur schwere Erkrankungen an Cocksackie-Myocarditis veröffentlicht worden zu sein, denn es stehen 13 Berichten über 17 schwere Erkrankungsfälle nur ein Bericht über 10 leichte und subklinische Erkrankungsfälle von MÜLLER u. KASOVA aus der Tschechoslowakei gegenüber. Die zwölf eigenen Fälle, welche zwar mit wichtigen elektrokardiographischen Veränderungen aber ohne manifeste Herzinsuffizienz verlaufen sind, können ebenfalls als leichten bis mittleren Grades bezeichnet werden. Hiervon verliefen 3 subklinisch ohne eigentliche Herzbeschwerden und wurden lediglich durch ein pathologisches EKG aufgedeckt.

Auch beim Erwachsenen entsteht die Cocksackie-Myocarditis durch Virusabsiedlung im Verlauf der initialen Virämie. COSSART, BURGESS u. NASH gelang es 1965 in Sidney (Australien), das Virus aus dem Herzmuskel bei einem an Cocksackie-Myocarditis verstorbenen 32 jährigen Mann zu isolieren. Übereinstimmend mit dem Häufigkeitsgipfel der Enterovirus-Epidemien treten die meisten Erkrankungen in den Sommer- und Herbstmonaten auf. Von den eigenen 12 Fällen erkrankten 8 in den Monaten Juni bis Oktober.

Am häufigsten betroffen sind die Lebensalter zwischen 20 und 30 Jahren, wobei die Altersbreite im Schrifttum 12 - 52 Jahre und bei uns 15 - 58 Jahre betrug. In der Geschlechtsverteilung überwog bei den eigenen Fällen das weibliche Geschlecht mit 10 : 2 und im Schrifttum das männliche mit 16 : 11. Diese Diskrepanz dürfte in der Unterschiedlichkeit des Krankengutes

begründet sein. Bei MÜLLER u. KASOVA, die ein ähnliches Patientengut hatten wie wir, waren beide Geschlechter gleich betroffen. Auch die Todesfälle an Cocksackie-Myocarditis zeigen eine gleiche Verteilung zwischen Männern und Frauen.

Klinisches Bild. Das klinische Bild der Erkrankung wird von der Form des initialen Cocksackie-Infektes und von der Schwere der nachfolgenden Myocarditis bestimmt. Sofern der Cocksackie-Infekt nicht uncharakteristisch oder inapparent verläuft, finden sich im Beginn Pleurodynie, epidemische Myalgie, Herpangina, Arthralgien und andere Cocksackie-Syndrome. In den eigenen Fällen verlief der Cocksackie-Infekt dreimal mit Arthralgien, zweimal mit Herpangina, einmal mit maculopapulösem Rash und in allen übrigen Fällen uncharakteristisch bzw. inapparent. Pleurodynie und epidemische Myalgie, welche als Initialsyndrom bei den Fällen des Schrifttums regelmässig gefunden wurden, kamen bei uns nicht vor. Dies erklärt sich dadurch, dass Pleurodynie und epidemische Myalgie von Cocksackie-B-Viren und Herpangina sowie Arthralgien vorwiegend von Cocksackie-A-Viren hervorgerufen werden. Erstere fanden sich bei den Myocarditis-Erkrankungsfällen des Schrifttums und führten dort zu Pleurodynie und epidemischer Myalgie. Letztere waren vornehmlich bei den eigenen Fällen, wo sie Herpangina und Arthralgien bewirkten, vorhanden. Als Folge von Pleurodynie und Myalgie hatten die Fälle des Schrifttums im Anfangsstadium häufig Brustschmerzen. Diese konnten so heftig werden, dass sie gelegentlich Infarktverdacht auslösten, welcher sich jedoch elektrocardiographisch nicht bestätigte (AGRA-NAT). Der rasch abklingende initiale Brustschmerz war lediglich die Auswirkung von Pleurodynie und Myalgie und nicht die Folge der Myocarditis. Diese entwickelte sich meist erst mit einer gewissen zeitlichen Verzögerung und blieb verhältnismässig symptomarm. Erst mit einer beginnenden Minderung der Herzleistung machte sie sich subjektiv durch rasche Ermüdung, frühzeitige Erschöpfung und zunehmende Dyspnoe bemerkbar. Gehäufte Extrasystolen und Tachykardien können zusätzlich Missempfindun-

gen wie Herzstolpern, Herzstiche und Herzklopfen verursachen. Bis zum subjektiven und objektiven Bemerkbarwerden der Myocarditis vergingen oft 1 - 3 Wochen (NULL u. CASTLE; WOODWARD; AGRANAT; SWAN; POLLEN; SMITH). Diese Verzögerung findet sich bei der Coxsackie-Myocarditis im Säuglingsalter nicht. Dort beginnt sie sofort mit dem Coxsackie-Infekt nach einem kurzen Prodromalstadium. Der beim Erwachsenen beobachtete zeitliche Verzug ist wahrscheinlich von der immuniologischen Geweberesistenz und vom Grad der Virämie abhängig, welche beim Säugling ungünstiger sind. SMITH, der die virale Myocarditis des Erwachsenen gern mit Autoimmunisationsvorgängen gegen beschädigte, homologe Herzmuskelzellen in ursächliche Beziehung bringt, deutet auch an, dass die zeitliche Verzögerung bis zur Manifestierung der Myocarditis möglicherweise mit dem langsamen Anlaufen solcher Hypersensibilisierungsvorgänge in Zusammenhang stehe.

Temperaturverlauf. Im Beginn der Erkrankung ist häufig Temperatursteigerung vorhanden, wobei Höhe und Verlauf vom Coxsackie-Infekt bestimmt werden. Initiales Fieber von $39-40^{\circ}$, welches nach 3-6 Tagen wieder abklingt, wurde häufig beobachtet (WOODWARD; GLAYCHEN; ARTENSTEIN; COSSART, BURGESS u. NASH; SMITH). Von den eigenen Fällen hatten 5 initiales Fieber, welches wenige Tage bis 1 Woche dauerte.

Blutbild und Blutsenkung. Auch die Veränderungen von Blutsenkung und Blutbild sind vom Coxsackie-Infekt abhängig. So ist die Blutsenkung oft leicht bis mässig beschleunigt oder auch normal. Im Blutbild findet sich übereinstimmend mit der Literatur meist eine Leukozytose mit Neutrophilie. Letztere kann 74 - 87% erreichen (SANIAL et al.; PANSINI et al.; SMITH). Zwei Drittel unserer eigenen Fälle zeigten eine Leukozytose bis maximal 15000.

Puls und Blutdruck. Die einsetzende Myocarditis deutet sich meist in einer Pulsbeschleunigung an, welche ausserhalb der

Proportion zur Körpertemperatur liegt. Es ist oft eine Sinustachykardie. Sie begründet die Klagen über dauerndes Herzklopfen und lag um 110/Min. bei Fall 6. Der Blutdruck zeigt in leichten Fällen von Myocarditis eine normale, in schweren Fällen jedoch eine verkleinerte Amplitude.

Auskultation. Bei schweren Erkrankungen sind die Herztöne leise, und es findet sich häufig ein protodiastolischer Galopp-
rhythmus (NULL u. CASTLE; AGRANAT; COSSART, BURGESS u. WASH; SANIAL et al.; SMITH). Systolische Geräusche kommen gelegentlich bei myopatriischer Dilatation mit relativer Mitralinsuffizienz vor (SMITH; FANSINI et al.) und nicht selten auch
accidentell bei jungen, vegetativ-nervösen Menschen (FALL 7 und Fall 8). Erfasst der Entzündungsprozess des Herzmuskels auch das Perikard, was öfter vorkommt, so kann auch perikardiales Reiben hörbar werden (NULL u. CASTLE).

RÖNTGEN. Zu einer Herzdilatation war es bei den leichten Erkrankungen der eigenen Reihe nicht gekommen. Sie findet sich aber regelmässig bei schweren Formen und geht mit einer Verminderung der Kontraktionsamplituden einher. Vorwiegend betroffen ist die linke Herzkammer. Gelegentlich erfasst die Dilatation auch beide Herzhälften (NULL u. CASTLE; WOODWARD; AGRANAT; SWAN; POLLEN; COSSART et al. SMITH). Abgesehen von den letal verlaufenen Fällen bildete sich die Dilatation der Coxsackie-Myocarditis wieder zurück. Bei Übergang in chronische Myocarditis oder bei ausgedehnter schwerer Defektreilung kann eine Dilatation bestehen bleiben. SMITH sah eine solche bei einer 30 jährigen Frau noch 1 1/2 Jahre nach einer akuten Coxsackie-Myocarditis im Verein mit dem Persistieren pathologischer EKG-Veränderungen.

Elektrocardiogramm. Die Coxsackie-Myocarditis kann im EKG sowohl Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen als auch Störungen der Erregungsrückbildung bewirken. Letztere sind klinisch und prognostisch die wichtigeren. Die Hälfte der eigenen Fälle zeigte Reizbildungsstörungen in Form persistierender

Extrasystolen ventriculären und supraventriculären Ursprungs zum Teil in Dreierhythmus festgekoppelt (Fall 2 und Fall 5). Das Fortbestehen der Extrasystolen auch nach Belastung spricht für die organische Ursache derselben und gegen eine funktionelle Genese. Fall 6 und 7 unserer Serie hatten einen AV-Block 1. Grades mit Veränderung der Überleitungszeit auf 0,40 und 0,28 Sek. Mehrmals war auch ein angedeuteter Rechtsschenkelblock erkennbar. Sieben Fälle unserer Reihe zeigten Störungen der Erregungsrückbildung vom sog. Innenschichttyp. Sie bewirkten eine Depression der ST-Strecken und Inversion der T-Wellen wie sie für die bevorzugte Lokalisation der Myocarditis in den subendocardialen Schichten des Herzmuskels typisch sind. MÜLLER und KASOVA beobachteten bei 6 von 10 Fällen ähnliche Störungen. Auch die übrigen Cocksackie-Myocarditis-Fälle im Schrifttum hatten sämtlich Erregungsrückbildungsstörungen vom Innenschichttyp. Dass sich Reizleitungs- und Reizbildungsstörungen mit Störungen der Erregungsrückbildung kombinieren können, zeigen sowohl eigene Fälle als auch Fälle des Schrifttums. Zu welchen schweren kombinierten elektrokardiographischen Veränderungen eine Cocksackie-Myocarditis führen kann, ist aus dem Bericht von PANSINI et al. über eine 25 jährige Frau, die an synkopalen Bewusstseinsverlusten erkrankt war, zu ersehen. Ihr EKG zeigte mehr oder weniger langdauernde Perioden von Kammerflimmern sowie kurzdauernde Perioden vollständigen Verschwindens der elektrischen Aktivität und in den Intervallen eine Senkung der ST-Strecken und Inversion der T-Wellen mit Perioden von extrasystolischem Bigeminus im Wechsel mit Links- und Rechtsschenkelblock. Selbst elektrokardiographische Infarktbilder sind gelegentlich bei autopsisch nachgewiesener interstitieller Myocarditis viraler Genese gesehen worden (GOLDMAN; KISS u. SLAPAK; WURMANN; PARTILLA; DRESSLER). Histologisch fand sich in diesen Fällen eine grosse, flächenhafte, entzündliche Schwielenbildung, welche ein sog. "elektrisches Loch" im Erregungsablauf bewirkte und hierdurch ein tiefes Q_{III} und coronares T hervorrief, wie es sonst nur dem transmuralen

Infarkt zusteht.- Auch leichte elektrokardiographische Störungen müssen bei Coxsackie-Myocarditis wichtig genommen werden, denn sie sind dem morphologischen Befund nicht immer kongruent. Letzterer kann schwerer sein als aus dem EKG zu erwarten wäre. Bemerkenswert ist in dieser Hinsicht der Bericht von COSSART, BURGESS und NASH über den letalen Verlauf einer Coxsackie-Myocarditis bei einem 32 jährigen Mann, bei dem das EKG zunächst lediglich eine Sinustachykardie trotz bereits mehrwöchigen Bestehens einer schweren Myocarditis zeigte. Erst wenige Tage vor dem Tode stellte sich eine leichte Hebung der ST-Strecken als einzige pathologische Veränderung ein, obwohl autopsisch eine ausgedehnte interstitielle Myocarditis nachgewiesen werden konnte. Der geringe EKG-Befund stand in Widerspruch zu den ausgedehnten morphologischen Veränderungen. Ähnliches ist auch bei der Säuglingsmyocarditis beobachtet worden. Desgleichen fanden plötzliche Todesfälle bei Sportlern ihre Aufklärung in einer viralen, interstitiellen Myocarditis, welche vorher nur einen geringen EKG-Befund gezeigt hatte. LOU et al. konnten diese Beobachtungen auch tierexperimentell reproduzieren. Wenn sie Zynomolgus-Affen Coxsackie-B-Viren intravenös injizierten, so blieb das EKG normal, obgleich das Herz der Tiere eine Myocarditis aufwies und Coxsackie-B 4-Viren aus dem Herzmuskel isoliert werden konnten.

Alle diese Beobachtungen bestätigen, dass die elektrokardiographischen Veränderungen nicht immer mit dem morphologischen Befund übereinstimmen müssen, weshalb auch geringfügige EKG-Veränderungen bei Myocarditis wichtig genommen werden sollten.

Herzinsuffizienz. Die Coxsackie-Myocarditis führt nicht selten auch zu muskulärer Herzinsuffizienz. Während die eigenen Fälle als Zeichen der beginnenden Herzminderleistung nur rasche Ermüdung oder Erschöpfung erkennen liessen, kam es bei fast allen schweren Fällen des Schrifttums zu manifester Herzinsuffizienz mit Stauungen im grossen und kleinen Kreislauf. Vier Fälle verliefen tödlich (PANSINI et al.; COSSART

BURGESS u. NASH; SANIAL et al.; SMITH). Bei allen anderen war die Herzinsuffizienz nur transitorisch und bildete sich mit Ausheilung der Myocarditis vollständig zurück (NULL u. CASTLE; WOODWARD; AGRANAT; SMITH).

Fermentaktivität. Im frischen Stadium der Coxsackie-Myocarditis können sich Erhöhungen der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), der Kreatininphosphokinase (CPK) und der Lactat-Dehydrogenase (LDH) finden. Diese sind bei Kindern und Jugendlichen pathognomonisch für eine Myocarditis insbesondere bei Coxsackie-Ätiologie (ROSSI). Bei Erwachsenen reichen sie für die Diagnose einer Myocarditis allein nicht aus, da auch ein Herzinfarkt solche Steigerungen der Fermentaktivität bewirkt. Die Fermente können aber bei nachgewiesener Myocarditis für die Bestimmung des Aktivitätsgrades derselben nützlich sein. Im übrigen stammt nicht selten bei Pleurodynie und epidemischer Myalgie eine Erhöhung der CPK aus der Affektion der Skelettmuskulatur.

Differentialdiagnose. Differentialdiagnostische Erwägungen sind vornehmlich gegen die rheumatische Myocarditis und gegen Myocarditiden anderen viralen Ursprungs erforderlich. Wenn der initiale Coxsackie-Infekt mit Arthralgien oder Herpangina verläuft, wird man leicht zur Annahme einer rheumatischen Ätiologie der Myocarditis bewogen. Bei oberflächlicher Betrachtung kann die Herpangina gelegentlich mit einer Streptokokkenangina verwechselt werden, wenn sich die initialen Bläschen der ersten Krankheitstage in kleine, schmierig belegte Ulcerationen umgewandelt haben. Vermittels des Antistreptolysintiters ist aber eine Unterscheidung möglich. Bei den eigenen Fällen gingen der Coxsackie-Myocarditis dreimal Arthralgien und zweimal Herpangina voraus. Der Antistreptolysintiter blieb aber in allen Fällen normal. Die Abgrenzung gegen andere virale Ätiologie erfolgt durch systematische Virusdiagnostik. Darüberhinaus kann die Befragung des Pat. nach Viruskrankheiten in seiner Umgebung, insbesondere nach Enterovirus-

Infekten, für die Diagnose von Nutzen sein. Das Auftreten der Herzerkrankung im Sommer und Herbst vermag schon in die entsprechende Richtung zu weisen.

Virologische Diagnose. Die virologische Diagnose erfolgte bei den eigenen Fällen durch Komplementbindungsreaktion und Neutralisationstest und in den Fällen des Schrifttums gelegentlich noch durch Virusisolierung aus Rachensekret, Stuhl oder Liquor. Bei letalen Fällen gelang es Sanial et al., das Virus aus dem Perikard, und Cossart et al. das Virus aus dem Myocard zu isolieren. Während die Coxsackie-Myocarditis in den Fällen des Schrifttums ausschliesslich durch B-Stämme verursacht wurde, wobei die Typen B 4 und B 5 am häufigsten vorkamen, fanden sich bei den eigenen Fällen vornehmlich A-Stämme und zwar 6 mal der Typ A 9 und 3 mal der Typ A 2. Nur ein einziger Fall wurde durch Coxsackie- B 2 verursacht. Das Virus-Reservoir im Münchener Raum wird also vorwiegend von Coxsackie-A-Stämmen beherrscht. Dies stimmt überein mit dem vermehrten Auftreten von Herpangina und Arthralgien, die sich erfahrungsgemäss bei Infektionen mit Coxsackie-A-Viren finden. Solcher Wechsel der Virus-Stämme bei Epidemien ist nicht ungewöhnlich und wird von DALLDORF und VIVELL auf Interferenz zurückgeführt.

Gelegentlich kommt es vor, dass ein Virusnachweis trotz systematischer Untersuchung nicht gelingt, wie bei Fall 11 und 12 unserer Reihe. Hierbei ist zu bedenken, dass die KBR nach LENNARTZ u. KUWERT selbst bei zweimaliger Blutentnahme höchstens in 87% der Coxsackie-Infektionen positive Ergebnisse bringt. Ferner werden wegen der noch grossen Aufwendigkeit der Untersuchungen routinemässig nicht alle Virustypen getestet sondern nur bestimmte, empirisch ausgewählte Gruppen. Wenn die Erkrankung die gleiche Symptomatik hat wie andere nachgewiesene Fälle, und ausserdem noch ein zeitliches Zusammentreffen mit dem Häufigkeitsgipfel der Enterovirus-Infektionen besteht, ist die Coxsackie-Ätiologie um so wahr-

scheinlicher. CONOLLY ist der Meinung, dass jeder nicht aufklärbare pathologische EKG-Befund bei jungen Menschen als Coxsackie-Myocarditis aufgefasst werden sollte.

Verlauf. Die Coxsackie-Myocarditis heilt in vielen Fällen komplikationslos aus, wobei es zu einer restitutio ad integrum mit Normalisierung aller Befunde kommen kann. Selbst schwere Erkrankungen mit Herzinsuffizienz gelangten wieder zu völliger Genesung (NULL u. CASTLE; WOODWARD; AGRANAT). Auch eine Defektheilung, ein sog. "burned out state" nach SILBER mit Entwicklung netzig-streifiger Fibrosen, kann eintreten. Grössere flächenhafte Schwielen wie sie GOLDMAN, STÖBER, KISS u. SLAPAK bei interstitieller viraler Myocarditis gesehen haben, sind beim Erwachsenen selten. Gelegentlich wird auch ein Übergang in chronische Myocarditis mit progressivem oder schubweise-rezidivierendem Verlauf beobachtet (SMITH). Die Beurteilung der Verlaufsrichtung einer Myocarditis ist durch EKG-Kontrollen möglich. Die pathologischen elektrokardiographischen Veränderungen sind reversibel, wobei die Zeit bis zu völliger Normalisierung unterschiedlich lang ist. Sie betrug im kürzesten Fall 1 Woche (ARTENSTEIN et al.) und im längsten 6 Monate (GLAYCHEN). Am häufigsten lag sie zwischen 3 und 9 Wochen (NULL u. CASTLE; WOODWARD; MÜLLER u. KASSOVA; SWAN; POLLEN; SMITH; SUN). Persistierend die EKG-Veränderungen über diese Zeiten hinaus, und lassen sie keine Rückbildungstendenzen erkennen, so ist eine Verschielung im Sinne eines "burned out state" oder ein Übergang in eine chronische Myocarditis wahrscheinlich. Schwankende Intensität und wechselnde Ausbreitung der elektrokardiographischen Veränderungen deuten auf einen noch aktiven Entzündungszustand hin. Rezidive sind bei Coxsackie-Myocarditis selten und wurden bisher nur von SMITH berichtet. Die eigenen Fälle lassen in ihrer Gesamtheit noch keine abschliessende Beurteilung zu. Eine Normalisierung des EKG-Befundes war jedoch bei vier Erkrankungen nach 4 - 10 Wochen eingetreten. Zweimal (FALL 6 und 11) hatte

sich das EKG nach 3 Monaten nicht normalisiert, und in Fall 7 und Fall 9 blieb es selbst nach 1 Jahr noch pathologisch. SMITH berichtete über die Coxsackie-Myocarditis einer 30 jährigen Frau, bei der das EKG nach 1 1/2 Jahren noch krankhafte Veränderungen aufwies, obgleich die Pat. bereits nach 5 Monaten klinisch geheilt schien. Hier ist eine Schwielenbildung wahrscheinlicher als die Annahme einer chronisch-progredienten Myocarditis. Dass die akute Coxsackie-Myocarditis beim Erwachsenen gelegentlich auch tödlich verlaufen kann, zeigen die aus dem Schrifttum zusammengetragenen 4 Fälle (PANSINI et al.; COSSART, BURGESS u. NASH; SANIAL et al.; SMITH).

Pathologie. Patholog. - anatomisch handelt es sich wie bei den meisten Virusmyocarditiden um eine interstitielle Entzündung mit Beteiligung der Herzmuskelfasern. Bei drei der vier letal verlaufenen Fälle konnte eine Obduktion durchgeführt werden, welche bei allen das gleiche morphologische Bild einer interstitiellen Myocarditis mit focalen Muskelfasernekrosen zeigte. Es bestand eine rundzellige Infiltration teils diffus, teils herdförmig und auch perivascular. Die Herzmuskelfasern wiesen herdförmige, degenerative Veränderungen mit Hyalinisierung, Verlust der Querstreifung, Fragmentation, Kariolyse und Nekrosen auf. Die Kranzgefäße waren ohne Befund und die Herzklappen boten keine Zeichen einer Endokarditis. Weder bei den Coxsackie-Myocarditiden der Säuglinge und Kleinkinder, noch bei denen der Erwachsenen haben sich Anhaltspunkte dafür ergeben, dass die Coxsackie-Infektion über eine valvuläre Endokarditis zu organischem Klappenfehler führt. Relative Mitralinsuffizienz durch myopathische Dilatation ist dagegen öfter beobachtet worden (PANSINI et al.; SMITH; SCHENK et al.). SANIAL et al. sahen bei ihrem letal verlaufenen Fall lediglich am parietalen Endokard über dem entzündlich affizierten Myocardbezirk wandständige Thromben. Die Organisation solcher Thromben führt nach SAPHIR u. COMEAU zu Endokardverdickungen, die bei Säuglingen und Kleinkindern wahrscheinlich die Ursache

der Endokardfibroelastose sind. KISS u. SLAPAK fanden ähnliche Endokardverdickungen auch bei Erwachsenen mit interstitieller, viraler Myocarditis.

Zusätzliche Organmanifestationen. Abgesehen von Herpangina, Arthralgien und einem maculo-papulösem Rash konnten bei den eigenen Fällen keine weiteren Organmanifestationen wie sie im Rahmen der initialen Virämie möglich sind, festgestellt werden. Im Schrifttum wurden bei Coxsackie-Myocarditiden Erwachsener folgende Organmanifestationen beschrieben: Orchitis (SWAN), Oophoritis (GLAYCHEN), Meningitis (GLAYCHEN), Nephritis (SMITH) und anikterische, lymphozytäre Hepatitis (SUN).

Tab. 10

Verlaufsformen der Coxsackie-Myocarditis
bei Erwachsenen

Verlaufsform	Anzahl der Fälle
Schwer mit tödlichem Ausgang	4
Schwer mit Herzinsuffizienz	13
Leichte Erkrankungen (MÜLLER u. KASOVA)	10
Leichte Erkrankungen (Eigene Fälle)	12
Gesamtzahl der zur Zeit bekannten Fälle	39

L e t a l i t ä t : 10,2 %

Prognose. Wenn wir von der Zusammensetzung des derzeitigen Krankengutes ausgehen, so ist die Prognose der Coxsackie-Myocarditis der Erwachsenen trotz vielfach eingetretener Hei-

lung nicht gut. Unter Hinzurechnung der eigenen Fälle stehen zur Zeit 39 bekannt gewordenen Erkrankungen vier Todesfälle gegenüber (Tabelle 10). Die Letalität beträgt somit 10,2 %. Die Prognose bei Erwachsenen ist zwar wesentlich günstiger als die bei Säuglingen und Kleinkindern, aber 10 % letale Verläufe sind immer noch viel. Dieser Statistik dürfte jedoch der Fehler der kleinen Zahl anhängen. Es kann erwartet werden, dass sie günstiger ausfiele, wenn auch die gewiss häufigen, leichten Erkrankungen an Myocarditis virologisch abgeklärt und statistisch erfasst würden.

Abschliessend möchte ich noch die erstmalige erfolgreiche Isolierung des Coxsackie-Virus aus dem Herzmuskel eines Erwachsenen durch COSSART, BURGESS u. NASH hervorheben. Zweifellos kommt diesem geglückten Versuch eine erhöhte Bedeutung zu. Es ist damit klargestellt, dass die Coxsackie-Myocarditis auch beim Erwachsenen durch Virusabsiedlung im Herzmuskel entsteht. Andere Theorien wie die Bildung eines Virustoxins, homologe Hypersensibilisierung und Autoimmunisation, die mangels der Möglichkeit das Virus aus dem Myocard bei Erwachsenen zu züchten, entstanden, sind für die akute Coxsackie-Myocarditis wahrscheinlich entbehrlich geworden. Hypersensibilisierung und Autoimmunisation mögen aber bei chronisch-rezidivierenden Formen von Bedeutung bleiben. Die Erstkrankung des Myocards dürfte auch beim Erwachsenen durch Virusabsiedlung zustande kommen. Bei erst vier im Weltchriftum bekannt gewordenen Todesfällen an Coxsackie-Myocarditis verdient der Erfolg von COSSART, BURGESS u. NASH besondere Beachtung. Mag es auch vorerst ein Einzelerfolg sein.

Coxsackie - Perikarditis

Noch bevor das Coxsackie-Virus als Erreger der Bornholmschen Krankheit, der Herpangina, der aseptischen Meningitis und der Encephalomyocarditis der Säuglinge bekannt war, hatten schon verschiedene Autoren über gehäuftes Vorkommen von akuter Perikarditis bei Bornholme epidemien berichtet. Sie wurden häufig bei Pleurodynien gesehen und als Komplikation derselben aufgefasst. Erstmals berichtete BACHER 1896 über derartige Fälle. 1933 folgten BING mit 6 Fällen und HECKSCHER mit 11 Fällen von akuter Perikarditis bei Pleurodynie. FINN, WELLER und MORGAN konnten 1949 sogar über 114 solche Erkrankungsfälle berichten, die sie im Rahmen von Bornholm-Epidemien beobachtet hatten. - Da zu dieser Zeit die Ätiologie der Bornholmkrankheit noch nicht bekannt war, mussten diese Perikarditis-Erkrankungen als idiopathisch bezeichnet werden. BARNES u. BURCHEL haben im Jahre 1942 für diese Formen die rein descriptive Bezeichnung "akute, benigne, unspezifische Perikarditis" vorgeschlagen, die sich auch weltweit eingebürgert hat. Erste Mitteilungen, dass akute, benigne Perikarditis durch Coxsackie-Viren hervorgerufen werden kann, kamen 1957 aus USA. Dort haben WEINSTEIN bei einem 25 jährigen Mann mit akuter, benigner Perikarditis einen signifikanten Antikörperanstieg für Coxsackie-B 5-Virus und FLETCHER u. BRENNAN bei einer 28 jährigen Frau mit akuter, benigner Perikarditis einen eben solchen Antikörpertiter für Coxsackie-B 4-Virus festgestellt. Im gleichen Jahr gelang KAGAN u. BERNKOPF in der Schweiz bei einem 10 Monate alten, an akuter benigner Perikarditis erkranktem Kind, Coxsackie-B 3-Virus aus dem Stuhl und aus dem Perikarderguss zu isolieren. Seit diesen Feststellungen sind gerade 10 Jahre vergangen. In dieser Zeit erfolgten vielerorts ähnliche Beobachtungen, und es kann mittlerweile als gesichert

gelten, dass Coxsackie-Viren eine häufige Ursache benigner, akuter Perikarditis sind. Dem breiten Spektrum der Coxsackie-Krankheitsbilder ist damit ein weiteres hinzugefügt worden.

In Tabelle II sind die in der Weltliteratur mitgeteilten Fälle akuter, benigner Perikarditis mit nachgewiesener Coxsackie-Ätiologie chronologisch, sowie nach Ort, Alter, Geschlecht, klinischem Befund und virologischer Diagnose zusammengestellt. Die meisten Veröffentlichungen stammen aus den USA. Die Übrigen verteilen sich auf die Schweiz, Italien, England, Schottland, Schweden, Norwegen, Frankreich und Australien. Die einzige Mitteilung über den tödlichen Ausgang einer akuten Coxsackie-Perikarditis erfolgte 1963 durch MANDIN in Frankreich. Aus Deutschland liegen Veröffentlichungen über Coxsackie-Perikarditis bei Erwachsenen nicht vor. Es sind lediglich eine Anzahl Arbeiten über akute, benigno, unspezifische Perikarditis ungeklärter Ätiologie erschienen (SCHZAL; MARTINI; REIBARIS; HAMM u. WILKE; GROSS). Die Autoren diskutierte zwar eine virale Genese und nahmen auch eine Coxsackie-Ätiologie für möglich. Da bei ihren Fällen ein eindeutiger Virusnachweis aber nicht gelangen war, blieb die ätiologische Diagnose offen.

Coxsackie-terricaritis

Jahr	Autor	Land	Alter	Sex	Organmanifestationen	Typ	D i a g n o s e serol./Isolierung
1957	Weinstein	USA	25	m	Pericarditis	B 5	+
	Fetcher u. Brennan	"	28	w	"	B 4	+
1958	Kagan u. Bernkopf	"	10/12	w	"	B 3	
	Mac Lean et al.	"	4	w	"	B 5	
	Movitt et al.	"	22	m	"	B 3	
1959	Mac Lean et al.	"	74	m	"	A 1	+
	Gordon et al.	"	7	w	"	B 5	
		"	22	m	"	B 5	
		"	21	m	"	B 5	
		"	5	m	"	B 5	
		"	9	m	"	B 5	
		"	30	m	"	B 5	
		"	31	m	"	B 5	
		"	41	m	"	B 5	
	Gilett	"	30	m	"	B 5	
		"	19	m	"	B 5	
		"	27	m	"	B 5	
		"	32	m	"	B 5	
	Bell u. Meis	"	28	m	"	B 3	+
	Sode et al.	"	27	m	"	B 2	+
	Carcassie et al.	Italien	27	m	"	B 2	+
		"	17	m	"	B 2	+
	Null u. Castle	USA	27	m	"	B 5	+
	Hobbert et al.	"	31	m	"	B	+
1960	Roddie et al.	"	8	m	"	B	
	Pifer	"	25	m	"	B 2	

Coxsackie-Perikarditis

II

Jahr	Autor	Land	Alter	Sex	Organmanifestationen	Typ	Diagnose serol./Isolierung
1961	Mac Lean et al.	USA	11	w	Pericarditis, Pleuritis	B 5	Stahl
			10	m	"	B 5	Stahl
			7	m	"	B 5	Stahl
			15	m	"	B 5	Stahl
			13	w	"	B 5	Stahl
			10	w	"	B 5	Stahl
			4	m	Pleuritis	B 5	Stahl
			4	m	"	B 5	Stahl
	Rentsch Woodward	Schweiz USA	51	m	"	B 4	Stahl
			32	m	"	B 2	Stahl
	Lewes u. Lane Lane	England "	25	m	"	B 3	Stahl
1962	Hedlund et al.	Schweden	24	m	"	B 4	Stahl
			42	m	"	B 5	Stahl
			26	m	"	B 5	Stahl
			32	m	"	B 5	Stahl
			25	w	"	B 5	Stahl
			38	w	"	B 5	Stahl
			19	m	"	B 2	Stahl/Pericard
	Lippi et al. Plager et al.	Italien USA	16	w	"	B 5	Stahl
			3	m	"	B 5	Stahl
			28	w	"	B 5	Stahl
			32	w	"	B 5	Stahl
			26	w	"	B 5	Stahl
			34	m	"	B 5	Stahl
			41	m	"	B 5	Stahl
	Ulstrup et al.	Norwegen					

Tab. 11

Coxsackie- Perikarditis
III

Jahr	Autor	Land	Alter	Sex	Organmanifestationen	Typ	D i a g n o s e serol./Isolierung
1963	Liebeskind De Santis Monaldi Böttiger	Schweiz	22	m	Perikarditis, Meningitis	B 5	+
		Italien	20	m	" "	B 2	+
		Schweden	4	m	" "	B 5	+
			20	m	" "	B 5	+
			47	m	" "	B 5	+
1964	Strachan Mandin Artenstein	Schottland	38	w	" "	B 5	+
		Frankreich	52	m	" "	B	+
		USA	38	m	" "	A	+
			47	m	Tamponade	B 5	+
		Australien	30	m	" "	B 5	+
1966	Smith		42	m	Pleurodynie	B 5	+
			33	m	Myocarditis	B 5	+
			40	m	Myocarditis	B 5	+
			56	m	Myocarditis	B 5	+
			29	m	" "	B 5	+
1967	Eigene Fälle	Deutschland	28	m	Herpangina	A 2	+
			22	m	Arthralgien	A 9	+
			55	w	" "	B 2	+
			21	w	" "	A 9	+

Gesamtzahl d. Fälle 70 Tödliche Verläufe 1
 Letalität 1,4 %

E i g e n e K a s u i s t i k

Den in der Weltliteratur mitgeteilten Fällen akuter Cox-sackie-Perikarditis können wir jetzt vier Fälle hinzufügen, die im Zeitraum Oktober 1965 bis Oktober 1966 in der Medizinischen Universitäts-Poliklinik in München beobachtet worden sind.

Fall 1

Dr. Ku. geb. 1.8.1937

28 jähriger Arzt erkrankte am 7.6.1966 an einem uncharakteristischen Infekt mit allgemeinem Krankheitsgefühl, Schwäche, Müdigkeit und Benommenheit. Die Körpertemperatur stieg auf 39,9 Grad. Am 9.6.1966 wurde Pat. deshalb stationär aufgenommen.

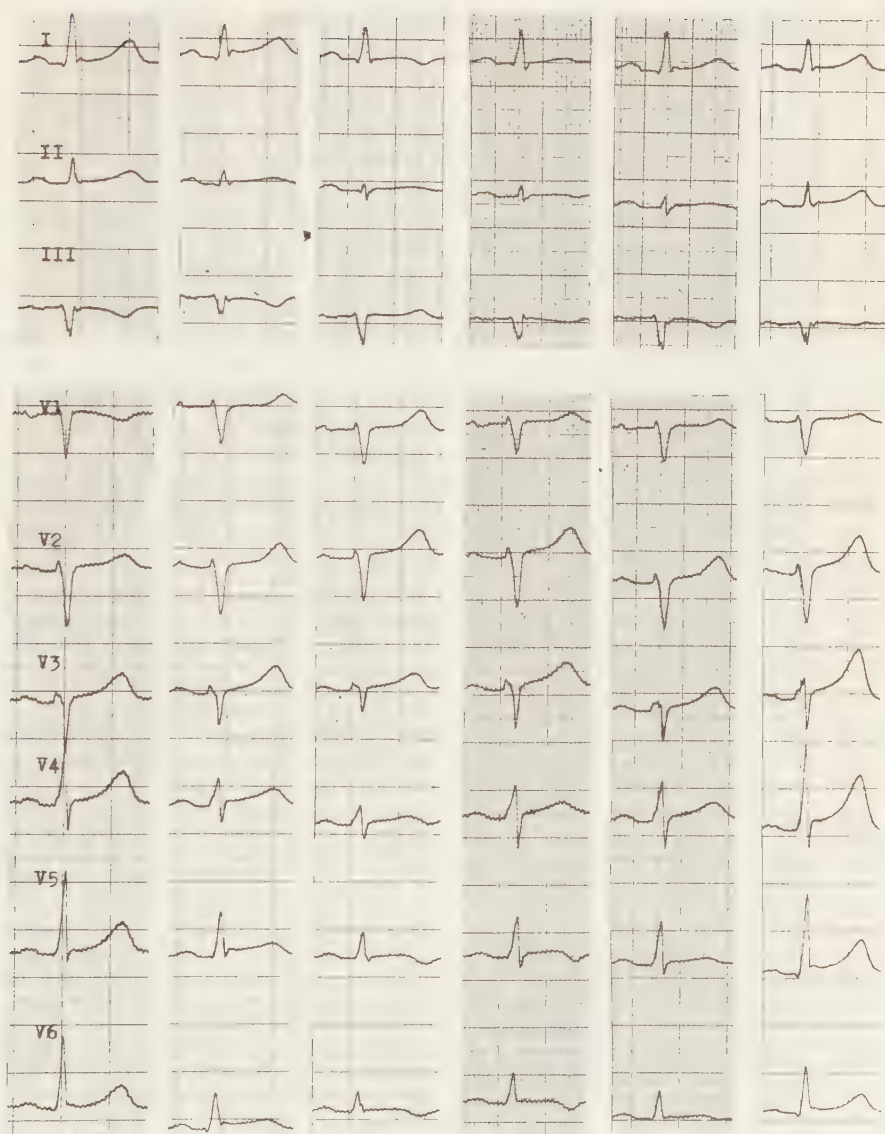
Es fanden sich eine Rötung der Tonsillen mit kleinfleckigem Belag ohne Schluckbeschwerden im Sinne einer Herpangina und feinblasige Rasselgeräusche über den basalen Anteilen der linken Lunge. Röntgenologisch bestand in diesem Bereich eine geringe bronchopneumonische Infiltration. Die Herzverhältnisse waren röntgenologisch normal. Am zweiten Tag der klinischen Behandlung setzten heftige präcordiale Brustschmerzen ein, die trotz des jungen Alters den Verdacht auf einen Herzinfarkt erweckten. Ein erstes EKG am 11.6.1966 zeigte aber noch einen normalen Kurvenverlauf. Die Blutsenkung stieg auf 58/78 n.W. und das C-reaktive Protein war stark erhöht. Im Blutbild fand sich eine Leukopenie von 3200 mit leichter Lymphozytose. Der Blutzucker-Nüchternwert war normal. Die GOT betrug 44 WE und die GPT 23 WE.

Ein erneutes EKG am 12.6.1966 ergab den Befund einer frischen Perikarditis. Es zeigte eine Erregungsrückbildungsstörung vom Aussenschichttyp in Form einer monophasischen Deformierung des Kammerendteils mit Erhöhung der ST-Strecke bei noch positiver T-Welle und unverändertem Kammeranfangsteil. Die ST-Elevation fand sich vornehmlich in den Ableitungen I und II, sowie in V3 - V6. Pericardreiben war nicht hörbar. Weitere EKG-Kontrollen zeigten den charakteristischen Ablauf einer Perikarditis. Das EKG vom 13.6.1966 lässt eine Abflachung der T-Wellen erkennen. Das EKG vom 14.6.1966 zeigte den Rückgang der ST-Hebung zur isoelektrischen Linie und eine Inversion der

der T-Wellen. In der zweiten Krankheitswoche kam es noch zur Ausbildung eines mässigen Perikardergusses, der sich elektrocardiographisch früher als im Röntgenbild durch Verminderung der Amplitudenhöhe anzeigte. Röntgenologisch wurde der Erguss erst in der dritten Woche erfasst, nachdem er noch zugenommen und zu einer leichten Verbreiterung des Perikardraumes im Bereich der Spitze um 1 1/2 cm geführt hatte. Der Erguss resorbierte sich rasch, wobei sich wieder eine normale Amplitudenhöhe im EKG einstellte. Auch die T-Inversion als Folge der ablaufenden Perikarditis bildete sich unter Positivwerden der Endschwankung wieder zurück. Dieser Vorgang erforderte 4 Monate Zeit und war erst am 18.10.1966, lange nach Beendigung der stationären Behandlung erreicht.

Die ätiologische Klärung der Perikarditis erfolgte durch rheumatologische und virologische Diagnostik. Der Antistreptolysintiter war normal und auch der Latex-Tropfentest war negativ. Eine Mononucleosis infectiosa konnte durch den Paul-Bunnell-Test ausgeschlossen werden. Während die KBR für Mumps, ECHO- und Adeno-Infektionen, für Influenza, Q-Fieber und Ornithose negativ blieb, kam es zu einem signifikanten Titeranstieg auf 1:450 im Neutralisationstest für Coxsackie-A 2. Eine abgeschwächte immunologische Begleitreaktion fand sich für die artverwandten Antigene A 7 und A 9 sowie für Polio.

Der klinische Verlauf der Erkrankung war komplikationslos wie er einer akuten benignen Perikarditis entspricht. Nach wenigen Tagen war Pat. fieber- und beschwerdefrei. Anfänglich hatte Pat. wegen Herpangina und Bronchopneumonie Ledermycin erhalten. Nach Auftreten des Perikardergusses wurde noch eine kurze Zeit Decortilen verabreicht, um einer schwierig-konstriktiven Entwicklung der Perikarditis entgegenzuwirken. Nach insgesamt 3 wöchigem Aufenthalt in der Klinik konnte Pat. am 28.6.1966 in häusliche Weiterbehandlung entlassen werden. Bis zur völligen Normalisierung des Elektrocardiogramms vergingen aber noch weitere 3 1/2 Monate.



12.6.66 13.6.66 14.6.66 27.6.66 6.7.66 18.10.66
 EKG- Serie zu Fall 1: Akute Coxsackie-Perikarditis im Ablauf.

Fall 2

Ed. geb. 20.9.1943

22 jähriger Mann erkrankte am 23.10.1965 mit leichtem Fieber und Schmerzen im linken Handgelenk. Vier Tage später, am 27.10.1965 stellten sich auch eine Rötung, Schwellung und Schmerzhaftigkeit am rechten Handgelenk ein. Die Gelenkentzündungen klangen aber rasch wieder ab.

Am 3.11.1965 traten plötzlich heftige Schmerzen in der linken Schulterblattmuskulatur und am linken Schienbein auf. Da sich Patient vor Einsetzen der Gelenk- und Muskelschmerzen eine Hammerverletzung am linken Unterarm zugezogen hatte, wandte er sich jetzt zunächst an die Chirurgische Poliklinik und wurde von dort nach hier überwiesen.

Bei der hiesigen Untersuchung am 4.11.1965 bestand noch eine geringe Druckempfindlichkeit der Muskulatur im linken Schulterblatt- und Schienbeinbereich sowie eine geringe Bewegungsschmerzhaftigkeit des rechten Handgelenkes. Die Herzverhältnisse waren auskultatorisch und röntgenologisch normal, aber im Elektrokardiogramm fand sich eine Störung der Erregungsrückbildung vom Aussenschichttyp im Sinne einer ablaufenden Perikarditis. Die ST- Strecken zeigten in Ableitung I und II sowie in aVF eine leichte, und in V3 - V6 eine deutliche Hebung. Die T- Wellen waren in Ableitung I - III abgeflacht und in V2 und V3 präterminal negativ. Die Blutsenkung war auf 19/46 n.W. erhöht und die Leukozyten betrugen 8100. Antistreptolysintiter: 125 ASE. CRP und LTT negativ. Tonsillen unauffällig.

Die virologische Diagnostik ergab eine positive KBR für Coxsackie-A 9 und einen signifikant hohen Titer von 1:252 im Neutralisationstest ebenfalls für Coxsackie-A 9. Ein leichter immunologischer Begleittiter von 1:32 fand sich für Coxsackie-A 7.

Gelenk- und Muskelschmerzen klangen rasch ab, und auch die Perikarditis nahm einen gutartigen Verlauf. Bereits am 9.11.65 (5 Tage nach dem ersten EKG) hatte sich die Inversion der T-Wellen wieder zurückgebildet. Am 20.12.1965 war der elektrokardiographische Kurvenverlauf wieder normal. Hinweise für ein Rezidiv haben sich in der Folgezeit nicht ergeben. Bei einer weiteren EKG-Kontrolle am 12.8.1966, also 10 Monate nach Beginn der Erkrankung, war der Kurvenverlauf wieder normal.



4.11.65

9.11.65

20.12.65

12.8.66

EKG- Serie zu Fall 2: Akute Coxsackie-Perikarditis

Fall 3

Ko. geb. 11.6.1911

55 jährige Verkäuferin erkrankte am 8.8.1966 an ihrer Arbeitsstelle plötzlich an Schwindel, Herzschmerzen und Kollapserscheinungen. Sie wurde vom Notdienst unter dem Verdacht eines Herzinfarktes in die Klinik gebracht. Die Herzschmerzen waren im präcordialen Bereich lokalisiert. Das EKG zeigte zwar eine leichte Abflachung der T-Wellen in mehreren Ableitungen, sodass eine leichte Störung der Erregungsrückbildung angenommen werden konnte, aber ein Herzinfarkt war nicht nachweisbar. Auch die Enzymaktivität der GOT, LDH und der CPK war normal. Sicherheitshalber wurde am folgenden Tag ein erneutes EKG angefertigt. Es zeigte eine monophasische Deformierung des Kammerendteils mit Hebung der Zwischenstrecke in V4 - V6 und Abflachung der T-Wellen in Ableitung I, II, aVF und V4 - V6. Die Veränderungen sprachen für eine Erregungsrückbildungsstörung vom Aussenschichttyp im Sinne einer frischen Perikarditis. Röntgenologisch waren die Herzverhältnisse normal. Perikardreiben war nicht hörbar. Der Blutdruck betrug 160/90 mmHg. Eine erneute Überprüfung der Enzymaktivität der GOT und GPT ergab wiederum normale Werte. Auch die Blutsenkung war mit 4/6 n.W. nicht beschleunigt. Leukozytenzahl 6800 bei normalem Diff.-Ausstrich.

Von den Rheumatesten betrug der Antistreptolysintiter 166 Ass. CRP und LTT waren negativ. Die virologische Diagnostik ergab eine positive KBR für Coxsackie-B 2.

Die weiteren EKG-Kontrollen zeigten den typischen Perikarditisablauf. Am 14. Krankheitstag verliefen die ST-Strecken wieder in der Nulllinie und die T-Wellen waren in Ableitung I, aVL und V4 - V6 negativ geworden. Eine zwischenzeitlich aufgetretene ventriculäre Extrasystolie deutete daraufhin, dass möglicherweise auch tiefer gelegene Muskelschichten von dem Entzündungsprozess im Sinne einer Myo-Perikarditis betroffen waren. Bei einer weiteren EKG-Kontrolle am 9.9.1966, also 4 Wochen nach Krankheitsbeginn war die T-Inversion noch unverändert. Da die Pat. zu den vorgesehenen Nachuntersuchungen nicht mehr erschienen ist, kann über die weitere Entwicklung nichts ausgesagt werden.

Fall 4

Apf. geb. 31.3.1945

21 jähriges Mädchen wird am 15.6.1966 von der Orthopädischen Universitätsklinik zur Überprüfung der Operationsfähigkeit überwiesen. Sie leidet seit mehreren Jahren an Kniegelenks-Beschwerden infolge einer Meniskusverletzung. Anderweitige Klagen hat sie nicht. Überraschenderweise ergab das EKG eine Erregungsrückbildungsstörung vom Aussenschichttyp im Sinne einer ablaufenden Perikarditis. Die ST-Strecken waren in V1 - V3 monophasisch gehoben mit terminal negativem T. In den übrigen Ableitungen bestand eine Abflachung der T-Wellen. Perikardreiben war nicht zu hören. Röntgenologisch waren die Herzverhältnisse normal. Der Blutdruck betrug 120/60 mmHg. Temperaturerhöhung bestand nicht. Blutsenkung 6/15 n. W. Leukozyten 8100. GOT 12 WE. Von den Rheumatesten betrug der Antistreptolysintiter 166 ASE. CRP und LTT waren negativ. Die virologische Diagnostik ergab eine positive KBR für Coxsackie A9 und einen signifikant hohen Titeranstieg auf 1:512 im Neutralisationstest ebenfalls für Coxsackie A 9. Ein leichter immuniologischer Begleittiter von 1:24 fand sich für Coxsackie-A 7. Der elektrokardiographische Ablauf der Perikarditis war auch hier charakteristisch. Bei einer EKG-Kontrolle am 30.6.1966 war die ST-Elevation zurückgegangen. In der Folgezeit auch Rückgang der T-Inversion in V1 - V3 und langsame Zunahme des positiven Ausschlags der Endschwankungen in den übrigen Ableitungen. Am 11.10.1966 war der EKG-Kurvenverlauf wieder annähernd normal.

D i s k u s s i o n .

Die Coxsackie-Perikarditis entsteht als Absiedlung des Virus in den Membranen des Herzbeutels im Rahmen der initialen Virämie. KAGAN u. BERNKOPF, DE SANTIS MONALDI, LIPPI und MANDIN war es mehrfach gelungen, bei Kindern und Erwachsenen Coxsackie-Virus aus der Perikardflüssigkeit zu isolieren. Der Krankheitsprozess ist jedoch nur selten streng auf die serösen Häute Epikard und Perikard beschränkt; meist sind auch die benachbarten subepicardialen Schichten des Myocards betroffen. HOLZMANN hat in grundlegenden Versuchen gezeigt, dass die typischen elektrocardiographischen Veränderungen bei Perikarditis durch eine Störung der Erregungsrückbildung in der angrenzenden Aussenschicht des Myocards hervorgerufen werden. Es handelt sich somit meistens um eine Myo-Perikarditis. Eine nur auf die serösen Häute beschränkte Perikarditis ist selten und führt im EKG lediglich zu einer Amplitudenverkleinerung durch Ergussbildung. Pathologisch-anatomisch handelt es sich bei der Coxsackie-Perikarditis um eine serofibrinöse Entzündung mit Exsudation sowie polynuclearer und rundzelliger Infiltration meist auch der benachbarten subepikardialen Muskelschicht. Gelegentlich wurde auch hämorrhagische Exsudation beobachtet (LIPPI; MANDIN; MOVITT). Gegenüber der Coxsackie-Myocarditis handelt es sich bei der Coxsackie-Perikarditis lediglich um eine andere Lokalisation der entzündlichen Vorgänge. Mit ihr verbindet sich aber insbesondere wegen der anderen geweblichen Beschaffenheit und Reaktionsfähigkeit der serösen Häute eine andere Symptomatik mit akuterem, dramatischem Bild, aber relativ günstiger Prognose. Die Coxsackie-Perikarditis entspricht in Krankheitsbild und Verlauf voll dem von BARNES u. BURCHEL aufgestellten Syndrom der akuten, benignen, unspezifischen Perikarditis. Die zugängliche Weltliteratur umfasste bis zum Ende des Jahres 1966 siebenzig Fälle von akuter Coxsackie-Perikarditis einschliesslich der vier eigenen

Fälle. Die Geschlechtsverteilung offenbart mit 55 : 15 ein beträchtliches Überwiegen des männlichen Geschlechts (72%). Am stärksten betroffen ist die Altersgruppe von 20-30 Jahren (Tabelle 11), aber auch Kinder und ältere Jahrgänge werden erfasst. Der jüngste veröffentlichte Fall betraf ein 10 Monate altes Mädchen (KAGAN u. BERNKOPF). Bei noch jüngeren Kindern, Säuglingen und Neugeborenen führt die Coxsackie-Infektion stets zur akuten Myocarditis bzw. Encephalomyocarditis, welche dann das Krankheitsbild beherrscht. Eine gleichzeitig vorkommende Perikarditis steht bei ihnen nicht im Vordergrund und hat nur untergeordnete Bedeutung. Der älteste bisher in der Literatur mitgeteilte Fall betraf einen 74 jährigen Mann (MOVITT et al.).

Klinisches Bild. Wie die vorangehend dargestellten Krankheitsbilder der eigenen Fälle erkennen lassen, gibt es bei der Coxsackie-Perikarditis sowohl hoch-akute, dramatische als auch abgeschwächte, subakute, ja sogar subklinische Formen. Fall 1 und Fall 3 demonstrieren das Einsetzen der Perikarditis mit heftigen präcordialen Brustschmerzen, die in beiden Fällen Infarkt-Verdacht erweckten. In Fall 2 und Fall 4 haben die Patienten dagegen von ihrer akuten Herzbeutelentzündung nichts bemerkt. Der eine war wegen flüchtiger, fieberhafter Arthralgien und Myalgien gekommen, die andere wegen Meniskusbeschwerden nach einem alten Unfall. Dabei war die Perikarditis durchaus floride, wie aus Blutsenkungsbeschleunigung, Leukozytose und aus dem elektrocardiographischen Kurvenverlauf zu ersehen ist. In den meisten Fällen, nach der Literatur in mehr als 50 %, ist das Einsetzen der Perikarditis von heftigen Schmerzen im präcordialen Bereich begleitet. Ihnen geht meist ein kurzes fieberhaftes Prodromalstadium voraus, dessen Erscheinungsform vom initialen Coxsackie-Infekt bestimmt wird. Wir wissen, dass die Coxsackie-Infektion ein buntes Spektrum möglicher Krankheitsbilder umfasst, die von inapparenten und uncharakteristischen Infekten, über Herpangina, Pleuritis und Pleurodynie, über Arthralgien und

Myalgien bis zur aseptischen Meningitis reicht. Solche, meist mit kurzer Fieberperiode verbundenen Coxsackie-Syndrome, gehen oft der Perikarditis um einige Tage voraus. Verläuft der Coxsackie-Infekt inapparent und uncharakteristisch, so imponiert die einsetzende Perikarditis als selbständig. Die eigenen Fälle demonstrieren dies deutlich. Fall 1 wurde durch Herpangina und leichte basale Bronchopneumonie und Fall 2 durch flüchtige, fieberhafte Arthralgie und Myalgie eingeleitet. In Fall 3 und 4 war der Coxsackie-Infekt inapparent. Die Bedingungen, die zu dem Auftreten dieser unterschiedlichen Syndrome führen, sind nicht bekannt. Es lässt sich lediglich sagen, dass bei B-Infektionen vorwiegend Pleurodynie und Myalgie, bei A-Infektionen häufiger Herpangina und Arthralgien im Vorstadium der Perikarditis gesehen werden.

Temperatur. In mehr als der Hälfte aller Fälle findet sich im Initialstadium der akuten Coxsackie-Perikarditis Fieber. Von den eigenen vier Fällen hatten zwei Temperaturerhöhung. Diese kann bis 40 Grad ansteigen. Die febrile Phase erstreckt sich meist über 4-8 Tage und zeigt gelegentlich Zweigipfligkeit (SMITH; ARTENSTEIN).

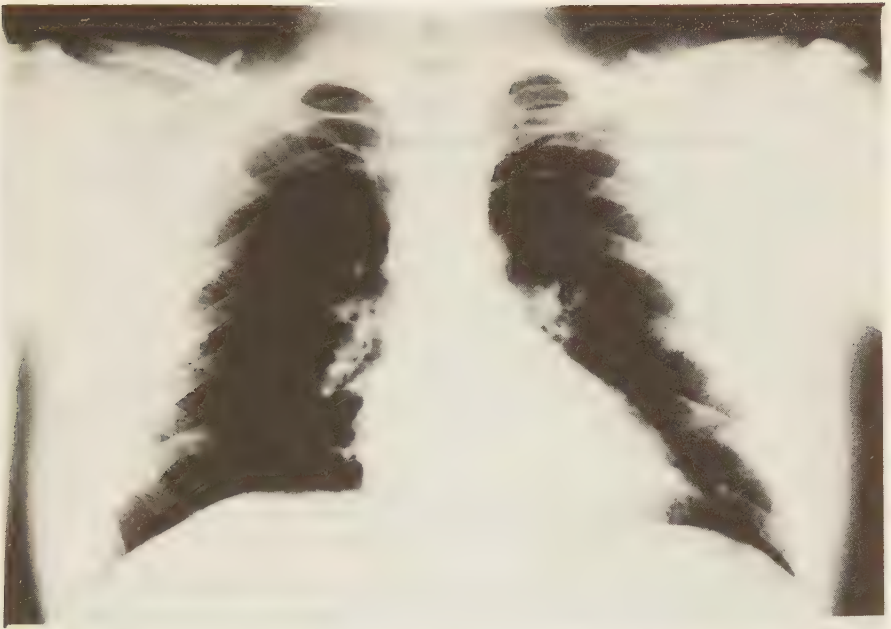
Schmerz. Der Schmerz bei einsetzender Perikarditis kann sehr heftig sein. Er ist präcordial und substernal lokalisiert und zeigt oft Ausstrahlung nach dem Rücken, dem Hals, dem linken Arm und ins Epigastrium. Nicht selten tritt der Schmerz in Attacken auf, die Minuten bis Stunden anhalten können. Sie werden häufig in Abhängigkeit von Atmung, Haltung und Bewegung ausgelöst. Heftigkeit des Schmerzes und sein attackenartiges Auftreten erwecken oft den Verdacht auf einen Herzinfarkt, der sich aber schliesslich nicht bestätigt. Die Schmerzen verlieren sich meist nach 1-2 Tagen, wenn das Stadium der Pericarditis sicca überschritten ist. Sie finden sich nicht in allen Fällen, nach der Literatur aber in mehr als 50%. Von den eigenen vier Fällen hatten zwei eine heftige Schmerzattacke.

Auskultation. Im Stadium der Perikarditis sicca ist häufig Perikardreiben vorhanden; Nach HAMM u. WILKE in 2/3, nach DAVIES in 3/4 der Fälle. Seine Hörbarkeit ist von der Lokalisation der fibrinösen Auflagerungen und vom Grad der Exsudation abhängig. Oft ist es flüchtig und braucht deshalb nicht erfasst zu werden wie in den eigenen Fällen. Bei anderen kann man es mehrere Tage hören. SWAN berichtete über 14 Fälle akuter, benigner Perikarditis, bei denen das Perikardreiben 3 - 10 Tage und in einem Fall sogar 4 Wochen anhielt. Mitunter finden sich nur angedeutete systolische Rauheiten anstelle manifesten Perikardreibens. Die Herztöne sind meist rein. Bei Auftreten eines Ergusses schwächen sie sich ab, wobei sich auch funktionelle Herzgeräusche einstellen können, die nach Resorption des Ergusses wieder verschwinden (MAC LEAN). Wenn der initiale Coxsackie-Infekt auch zu einer Pleuritis oder bronchopneumonischen Anschoppung geführt hat, finden sich meist in den basalen Lungenabschnitten feinblasige Rasselgeräusche oder Pleurareiben (Fall 1).

Röntgen. Die bei akuter Coxsackie-Perikarditis auftretenden röntgenologischen Veränderungen betreffen die Kontraktionsamplitude und die Grösse des Herzschattens. Sie werden vornehmlich durch Ergussbildung beeinflusst. Die bei Coxsackie-Perikarditis vorkommenden Herzbeutelergüsse sind nur gering oder mittleren Grades. Röntgenologisch wird ein Perikarderguss erst dann sichtbar, wenn er mindestens 300 ml überschreitet. Die Coxsackie-Ergüsse sind in der Mehrzahl kleiner und bewirkendeshalb röntgenologisch lediglich die sog. Bocksbeutelform des Herzens und eine Verkleinerung der Kontraktionsamplituden. Grössere Ergüsse, die zur typischen Dreiecksform des Herzschattens führen, wurden bei Coxsackie-Infektionen nur ganz selten gesehen (MANDIN). Eine Ergussbildung zeigt sich übrigens im Elektrokardiogramm viel früher als im Röntgenbild. Schon kleine Ergüsse unterhalb der röntgenologisch erfassbaren Grösse, führen zu einer Verminderung der Amplitudenhöhe in Richtung auf eine Niederspannung. Eine zunehmende Verkleinerung der

Amplituden deutet bei frischer Perikarditis bereits auf Ergussbildung hin, noch bevor diese röntgenologisch erfasst werden kann. Fall 1 demonstriert dies eindrucksvoll. Hier wurde die Ergussbildung röntgenologisch erst Anfang der dritten Krankheitswoche sichtbar, nachdem auf sie in der zweiten Krankheitswoche aus einer zunehmenden Verkleinerung der elektrocardiographischen Amplitudenhöhe geschlossen worden war. Der Rückgang eines Perikardergusses vollzieht sich bei akuter Coxsackie-Perikarditis im allgemeinen sehr rasch, wobei die Amplituden wieder an Höhe zunehmen. Das Fortbestehen der Niederspannung weist dagegen auf die Entwicklung einer chronisch-schwierigen Perikarditis hin.

Elektrocardiogramm. Allergrösste Bedeutung hat bei akuter Coxsackie-Perikarditis das Elektrocardiogramm. Es ist sowohl für die Diagnose der Perikarditis als auch für die Beurteilung ihres Verlaufs unentbehrlich. Da bei Perikarditis auch die benachbarte Aussenschicht des Myocards affiziert ist, entsteht im Elektrocardiogramm eine Repolarisationsstörung mit charakteristischer Kurvenform. Ohne die Affektion der Aussenschicht des Myocards würde der Erregungsablauf unbeeinträchtigt bleiben, oder lediglich eine Amplitudenverkleinerung als Ausdruck eines Ergusses zeigen. Die Repolarisations- oder Erregungsrückbildungsstörung in der Aussenschicht führt zu einer monophasischen Deformierung mit Hebung der ST-Strecke, wobei der erhöhte Abgang nicht wie beim Herzinfarkt vom abfallenden Schenkel der R-Zacke, sondern von der hochgezogenen S-Zacke erfolgt. Die T-Welle bleibt zunächst noch positiv und gut von der ST-Strecke abgesetzt. Diese Vorgänge werden als Erregungsrückbildungsstörung vom Aussenschichttyp oder als Aussenschichtschädigung bezeichnet. Nach Tagen bis Wochen senken sich die gehobenen Zwischenstrecken wieder zur Nulllinie. Ihnen folgt zunächst eine Abflachung und schliesslich eine Negativierung der T-Wellen. Im Verlauf weiterer Wochen bildet sich die T-Inversion wieder zurück. Nimmt die Perikarditis da-



Röntgen-bilder zu Fall 1. Akute Coxsackie-Perikarditis
 Oben: 13.6.1966 im Beginn
 Unten: 24.6.1966 mit Perikarderguss

gegen einen chronischen Verlauf mit Schwielenbildung, so können Abflachungen oder Negativierungen der T-Wellen im Verein mit Niederspannung als Folgezustand für Jahre oder dauernd bestehen bleiben. Auch ein rezidivierender Verlauf lässt sich im EKG durch einen Rückschritt in den Normalisierungsvorgängen erkennen.

HOLZMANN gebührt das Verdienst, diese Vorgänge aufgeklärt zu haben. Seine Stadieneinteilung des Ablaufs einer Perikarditis hat ebenfalls Anerkennung gefunden. Nach HOLZMANN sind im Ablauf einer Perikarditis vier Stadien zu unterscheiden:

1. Stadium der frischen Perikarditis.
Monophasische ST-Hebung vom Aussenschichttyp.
2. Zwischenstadium der ablaufenden Perikarditis.
Rückgang der ST-Hebung und Abflachung der T-Wellen.
3. Reaktives Folgestadium der Perikarditis.
Inversion bzw. Negativierung der T-Wellen.
4. Stadium der Normalisierung.
Rückbildung der T-Inversion.

Die eigenen Fälle zeigen diese vier Stadien in typischer Weise. Um den Ablauf einer Pericarditis im Krankheitsfall zu erfassen, sind fortlaufende EKG-Kontrollen erforderlich. Dabei kann man feststellen, dass die pathologischen Veränderungen nicht sofort mit dem Einsetzen der Perikarditis erscheinen, sondern erst nach einer Verzögerung von 1 - 2 Tagen (Fall 1). Dies erklärt sich daraus, dass der Erregungsablauf im serofibrinösen Anfangsstadium so lange uneinträchtigt bleibt, bis der Entzündungsvorgang auch auf die Aussenschicht des Myocards übergegriffen hat. DRESSLER sah die ST-Hebung bei einem Fall akuter Perikarditis erst nach 10 Tagen auftreten. Auch die Dauer des Persistierens der ST-Elevation ist unterschiedlich. In den eigenen Fällen war die Rückkehr von ST zur Nulllinie nach 3, nach 5, nach 10 und nach 14

Tagen erfolgt. Im Schrifttum werden auch Zeiträume bis zu 3 Wochen genannt (RENTSCH; SMITH).

Schliesslich ist noch die Zeitdauer bis zur völligen Normalisierung des Elektrokardiogramms zu erörtern. Zwei bis 4 Monate erforderten die eigenen Fälle. Andere Autoren haben Zeiträume von 3-7 Monaten angegeben (WOLFF u. GRUNFELD; STRACHAN; HAMM u. WILKE). Verglichen mit der Schnelligkeit des Ablaufs der Vorgänge in der Initialphase erscheint die reparative Phase protrahiert.

Blutsenkung u. Blutbild. Die Blutsenkung ist bei Coxsackie-Perikarditis unterschiedlich beschleunigt. Bei fieberhaften Fällen kann sie stark beschleunigt sein, wobei auch das C-reaktive Protein stark vermehrt gefunden werden kann (Fall 1). In leichten Erkrankungsfallen ist sie nur gering oder garnicht beschleunigt. Im Blutbild wird häufig eine leichte bis mittlere Leukozytose mit Neutrophilie beobachtet. Man ist zunächst darüber verwundert, da diese Richtung der Blutbildverschiebung vornehmlich bei bakteriellen Infektionen gesehen wird. Leukozytose und Neutrophilie finden sich bei Coxsackie-Infektion sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen (PAATSCH; RENTSCH; COSSART, BURGESS u. NASH; WOODWARD). Auf Grund der gleichsinnigen Beobachtungen in der Literatur kann dies in der Tat als Regel gelten. Fall 1, der eine leichte Leukopenie mit Lymphozytose hatte, bietet eine Ausnahme.

Serum-Enzymaktivität. Im Frühstadium der akuten Coxsackie-Perikarditis finden sich nicht selten auch Erhöhungen der Enzym-Aktivität des Serums insbesondere der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), der Kreatininphosphokinase (CPK) und der Lactat-Dehydrogenase (LDH). Die Erhöhungen derselben treten als Folge der Aussenschichtschädigung des Myocards ein. Sie sind um so stärker, je mehr Herzmuskelgewebe von den Entzündungsvorgängen erfasst wird. Fall 1 zeigte eine GOT von 44 WE bei einer GPT von 23 WE. Bei den übrigen Fällen unserer Studie war die Enzymaktivität normal. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass bei ihnen

die Perikarditis beträchtlich leichter verlief. ADAMS u. KALMANSON haben bei akuter Perikarditis GOT-Steigerungen von über 100 WE gesehen. Erhöhte Enzymaktivität bei akuter Perikarditis weist daraufhin, dass sich der Entzündungsprozess zu einer Myo-Perikarditis im klinischen Sinne ausgeweitet hat.

Virologische Diagnose. Akute Perikarditis wurde bisher fast ausschliesslich durch Coxsackie-B-Viren verursacht, wobei die Infektion mit dem Typ 5 am häufigsten war. Über akute Perikarditis durch Coxsackie-A-Viren ist bisher erst zweimal berichtet worden und zwar 1958 durch MOVITT et al. und 1963 durch MANDIN, wobei letztere den bisher einzigen tödlichen Ausgang einer nachgewiesenen Coxsackie-Perikarditis mitteilte. In unserer Studie waren nur 1 Fall durch eine B 2-Infektion und 3 Fälle durch Coxsackie-Viren der Gruppe A hervorgerufen und zwar durch die Typen A 2 und A 9. Sie hatten signifikant hohe Titeranstiege im Neutralisationstest und positive Komplementbindungsreaktionen. Die Coxsackie-A-Seren zeigten darüberhinaus auch einen leichten immuniologischen Begleittiter für die artverwandten Antigene A 7 und Polio. Die virologische Verteilung ist dieselbe, wie sie sich schon bei den Fällen von Coxsackie-Myocarditis ergab. Sie zeigt, dass die Epidemien im Münchener Raum gemischt sind und dass Coxsackie-A-Infektionen vorherrschen. Das vermehrte Vorkommen von jenen Coxsackie-Syndromen, die erfahrungsgemäss vorwiegend von A-Stämmen hervorgerufen werden, wie Herpangina und Arthralgien, unterstützen diese Annahme.

Komplikationen. Im Verlauf einer Coxsackie-Perikarditis werden gelegentlich auch Komplikationen beobachtet. Sie umfassen das Auftreten zusätzlicher Organmanifestationen, die Ausdehnung des entzündlichen Prozesses auf das Myocard im Sinne einer Myoperikarditis und die verstärkte Ergussbildung mit Bewirkung einer Einflusstauung und evt. sogar einer Herztamponade. An zusätzlichen Organmanifestationen finden sich bei akuter Perikarditis am häufigsten trockene und feuchte Pleu-

ritis und gelegentlich auch Bronchopneumonie (Fall 1). Bei Kindern und Jugendlichen können sich auch encephalomeningeale Reizerscheinungen im Initialstadium finden (LIEBESKIND). Nicht selten stellt sich eine Orchitis ein (FIFER; SWANN) und manchmal auch eine Pankreatitis. Dass die Perikarditis häufig von Pleurodynie, Myalgie und Arthralgie eingeleitet wird, ist bereits im Anfang gesagt worden. Gelegentlich wurde auch ein Nacheinanderauftreten verschiedener Organmanifestationen beobachtet (SMITH). - Eine Ausdehnung der pericardialen Entzündungsvorgänge auf tiefere Schichten des Myocards ist nicht selten (KAGAN u. BERNKOPF; NULL u. CASTLE; SMITH). Mit der Formulierung Myo-Perikarditis im klinischen Sinne ist eine Myocardbeteiligung gemeint, die über die diskrete Aussenschichtschädigung hinausgeht, welche üblicherweise bei Perikarditis vorhanden sein muss, um das charakteristische, elektrocardiographische Bild derselben zu erzeugen. Finden sich bei einer akuten Perikarditis gehäufte Extrasystolen (Fall 1), tachykarde Anfälle, Überleitungsstörungen verschiedenster Art, paroxysmales Vorhofflimmern usw., können wir eine Myo-Perikarditis klinischerseits annehmen. Auch das Auftreten von Galopprrhythmen, sowie Erhöhungen der Serum-Enzymaktivität insbesondere der GOT, der CPK und LDH weisen auf eine myocardiale Beteiligung hin. In diesem Sinne haben wir die Erhöhung der GOT bei Fall 1 und das Auftreten von Extrasystolen bei Fall 3 bewertet. Sicherlich bedeutet das gleichzeitige Vorhandensein einer Myocarditis eine erhöhte Gefährdung. Diese ist vom Ausmass der Myocardaaffektion und von der Art ihrer Störungen abhängig und kann eine Minderung der Herzleistung bewirken. -

Eine besondere Verschlimmerung der cardialen Situation kann sich bei Coxsackie-Perikarditis ergeben, wenn die üblicherweise nur geringe Ergussbildung beträchtlich wird und zur Einflusstauung oder gar zur Herztamponade führt. Erfreuli-

cherweise sind derartige Entwicklungen unter den eigenen Fällen nicht vorgekommen. Sie scheinen bei Coxsackie-Perikarditis ganz selten zu sein, denn bisher wurde nur ein derartiger Fall durch M^{me} MANDIN in Paris im Jahre 1963 veröffentlicht. Es handelte sich um einen 38 jährigen Mann, der an einer akuten Perikarditis mit nachgewiesener Coxsackie-A-Ätiologie erkrankt war und am 23. Krankheitstag unter plötzlichem Kreislaufkollaps verstarb. Die Obduktion ergab eine fibrinöse Perikarditis mit Hämoperikard und Tamponade. Aus der Perikardflüssigkeit und aus dem Stuhl konnte ein Coxsackie-A-Virus isoliert werden. Serologisch war während der Erkrankung ein Titeranstieg im "Neutralisationstest auf 1:128 erfolgt. Es ist bisher der einzige Fall tödlichen Ausgangs einer nachgewiesenen Coxsackie-Perikarditis. Letale Verläufe durch Herz tamponade sind bei akuter, benigner Perikarditis ungeklärter Ätiologie aber öfter mitgeteilt worden (SWAN; PRICE; POMERANCE; GOODMAN; MC CORD u. TAGUCHI). Die Tamponade war während Antikoagulantientherapie, die in irrtümlicher Annahme eines Herzinfarktes bzw. einer Lungenembolie eingeleitet worden war, aufgetreten. Es ist wichtig zu wissen, dass der Erguss bei akuter, benigner Perikarditis nicht immer serös, sondern schon primär hämorrhagisch sein kann (MOVITT et al.; M^{me} MANDIN; SWAN; PRICE). Eine gesicherte Diagnose mit Abklärung gegen eine akute, benigne Perikarditis ist deshalb vor Beginn einer Antikoagulantientherapie unbedingt erforderlich. Letztere ist beim Herzinfarkt von Nutzen, bei der akuten Perikarditis aber gefährlich.

Differentialdiagnose. Die wichtigste differentialdiagnostische Entscheidung bezieht sich auf die Abgrenzung der akuten Coxsackie-Perikarditis gegen einen Herzinfarkt. Sie ist vornehmlich bei Pat. im coronargefährdeten Lebensalter geboten. Die Symptomatologie kann täuschend ähnlich sein. Abgesehen von den heftigen präcordialen Schmerzattacken, die sowohl die akute Perikarditis als auch den Herzinfarkt einleiten können,

bewirken beide auch Temperatursteigerung, Blutsenkungsbeschleunigung, Leukozytose und Erhöhung der Serum-Enzym-Aktivität, weshalb diese für die Differentialdiagnose ausscheiden. Letztere ist ausschliesslich dem Elektrokardiogramm vorbehalten. Herzinfarkt und akute Perikarditis haben im EKG charakteristische Kurvenform. Die Unterschiede sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Beim Herzinfarkt finden sich elektrokardiographische Veränderungen sowohl am Kammeranfangsteil, als auch am Zwischenstück und am Kammerendteil; bei Perikarditis dagegen nur am Zwischenstück und am Kammerendteil. Die ST-Elevation erfolgt bei Perikarditis aus einem hochgezogenen S und ist nach oben konkav geformt; beim Infarkt kommt die ST-Hebung aus dem abfallenden Schenkel von R und ist nach oben konvex. Die T-Welle ist bei Perikarditis vom Zwischenstück gut abgesetzt, beim Infarkt dagegen in die ST-Wölbung einbezogen. Die Inversion der T-Welle erfolgt beim Infarkt bei noch erhöhtem ST, bei Perikarditis dagegen erst nach erfolgter Rückkehr von ST- in die Nulllinie. Das invertierte T bei Perikarditis hat symmetrische Schenkel und wird als unspezifisch bezeichnet im Gegensatz zu dem tiefen, spitzen, unsymmetrischen, sog. coronaren T des Infarktes. Die Veränderungen laufen bei Perikarditis wesentlich rascher ab als beim Herzinfarkt. Insbesondere sind die Abläufe bis zum Eintritt der Negativität der T-Welle verkürzt. Von diesen typischen Veränderungen finden sich Abweichungen, welche vornehmlich durch Lokalisation und Umfang der Infarzierung bestimmt werden. Oft werden nur rudimentäre Formen gesehen und manchmal entzieht sich ein Infarkt völlig der elektrokardiographischen Erfassung. Auch die akute Perikarditis erscheint im EKG nicht immer mit ihren typischen Zeichen. Neben rudimentären Formen sind Fälle mitgeteilt worden, in welchen eine akute Perikarditis elektrokardiographische Veränderungen bewirkte, die üblicherweise einem Herzinfarkt vorbehalten sind (BARNES u. BURCHEL; BOURNE; COFFEN et al.; DRESSLER; GODFREY; MARTINI). Das angelsächsische Schrift-

Tab. 12

EKG- Veränderungen bei Herzinfarkt und bei akuter Perikarditis

QRS	ST	T
Kammeranfangsschwankung	Zwischenstück	Kammerendschwankung

Perikarditis

-	ST- Elevation aus hochgezogenem S nach oben konvex am stärksten in II	T- Inversion nach Rückgang der ST-Elevation Invert. T unspezifisch geformt
---	---	--

Infarkt

Tiefes Q III R-Verlust bei Vorderwandinfarkt	ST- Elevation aus abfallendem R-Schenkel nach oben konvex am stärksten in I und III	T- Inversion noch bei erhöhtem ST Invert. T spezifisch coronar geformt
--	---	---

tum enthält hierüber mehrere Veröffentlichungen mit Überschriften wie "Coxsackie pericarditis simulating myocardial infarction" oder "acute pericarditis simulating coronary artery occlusion". Auch bei nachgewiesener Coxsackie-Perikarditis sind Infarkt-Elektrocardiogramme gesehen worden (STRACHAN; ARTENSTEIN). BULLINGTON u. BULLINGTON haben 1959 über Pseudoinfarkt-Phenomene bei akuter, benigner Perikarditis berichtet. Danach kann eine Perikarditis gelegentlich das elektrocardiographische Bild eines subepicardialen und intramuralen Infarktes imitieren. Nach STRACHAN könne sie lediglich das tiefe Q des transmuralen Infarktes nicht hervorbringen. Vermutlich kommen diese elektrocardiographischen Infarktphenomene bei akuter Perikarditis über eine Myoperikarditis zustande, wenn tiefere Muskelschichten herdförmig umschrieben betroffen sind. Elektrocardiographische Pseudoinfarktphenomene sind ebenfalls bei interstitieller Myocarditis beobachtet worden, wobei sie autoptisch als Folge eines grösseren umschriebenen Entzündungsherde bzw. einer grösseren entzündlichen Schwielen geklärt werden konnten (WUHRMANN; DRESSLER; KISS u. SLAPAK; GOLDMAN). Dass solche grösseren Entzündungsherde oder Schwielen den elektrischen Erregungsablauf ähnlich beeinflussen können wie ein Infarkt, ist durchaus verständlich. Bei den durch akute Perikarditis hervorgebrachten Pseudoinfarktphenomenen sind autoptische Nachweise kaum zu erwarten, da der Verlauf fast ausschliesslich gutartig ist, und die wenigen Todesfälle durch Tamponade verursacht waren. Die Diagnose von Herzinfarkt und Perikarditis ist somit nicht immer leicht und manchmal sogar unmöglich. Es scheinen gelegentlich Fälle vorzukommen, wo eine akute Perikarditis im Elektrocardiogramm das Bild eines Infarktes und umgekehrt ein Infarkt das Bild einer Perikarditis hervorruft.

Schliesslich ist noch die Differentialdiagnose gegenüber Perikarditisformen anderer Ätiologie zu erörtern. Bei der rheumatischen Perikarditis ist der initiale Schmerz nicht so plötzlich

und heftig. Es finden sich meist auch andere rheumatische Manifestationen. Die humoralen Veränderungen sind sehr intensiv. Die Blutsenkung ist stark beschleunigt mit meist stark positivem C-reaktivem Protein. Der Antistreptolysintiter ist erhöht und die übrigen Rheumafaktoren können positiv sein. -

Die tuberkulöse Perikarditis zeichnet sich durch einen schleichenden Verlauf aus. Stärkere präcordiale Schmerzen sind bei ihr selten. Häufig sind anderweitige Tuberkulosemanifestationen vorhanden. Eine Tuberkulintestung kann oft noch bei Erwachsenen nützlich sein.-

Uramische oder carcinomatöse Perikarditis ist durch das Grundleiden erkennbar.-

Akute Perikarditis viraler Ätiologie findet sich öfter bei Virus-Grippe, gelegentlich auch bei Mumps, Mononucleosis infectiosa und Lymphogranulomatose. Die Diagnose ergibt sich aus der Grundkrankheit und systematischer virologischer Untersuchung.

Verlauf. Der Verlauf der Coxsackie-Perikarditis war stets gutartig bis auf den einzigen durch Tamponade verursachten Todesfall (M^{me} MANDIN). Sie heilt meist unter Normalisierung der Befunde aus. Bis zur völligen Normalisierung des Elektrokardiogramms vergehen jedoch 2 - 7 Monate (ARTENSTEIN; SMITH; HAMM u. WILKE). Funktionell unbedeutende Verwachsungen der Perikardblätter, welche sich weder röntgenologisch noch elektrokardiographisch auswirken, mögen öfter vorhanden sein. Ein Übergang in chronisch-schwierige Perikarditis kommt gelegentlich vor (SMITH). Er deutet sich insbesondere im EKG durch ein Persistieren der Niederspannung und der T-Inversion an. STRACHAN sah das Fortbestehen der pathologischen EKG-Veränderungen noch nach einem Jahr und glaubt, dass der Fall nun in eine chronisch-schwierige Perikarditis übergegangen sei. WOLFF konnte bei akuter, benigner Perikarditis die pathologischen EKG-Veränderungen über 2 1/2 Jahre und GODFREY sogar über 13 Jahre ver-

folgen. Die Entwicklung einer regelrecht konstriktiven Perikarditis bei einer Coxsackie-Infektion haben WOLFF u. GRUNFELD mitgeteilt. Das Auftreten von Rezidiven bei Coxsackie-Perikarditis ist nicht selten. SMITH sah bei einer Coxsackie-Perikarditis vier mal innerhalb von zwei Jahren ein Rezidiv. Die eigenen Fälle zeigten bisher Ausheilungstendenz. Da der Beobachtungszeitraum bei ihnen aber noch zu kurz ist, kann dies nicht als endgültig angesehen werden.

Ähnlich wie bei viraler Myocarditis wird heute zunehmend auch bei viraler Perikarditis die Frage diskutiert, ob die chronisch-progredienten und schubweise-rezidivierenden Entwicklungen noch auf bestehende Virusabsiedlung oder auf Autoimmunisationsvorgänge zurückzuführen sind (SMITH; DAVIES u. GERY; DRESSLER). In Tierversuchen konnte die Bildung von Autoantikörpern gegen homologe Gewebezellen (Herz, Niere) beobachtet werden (WOODWARD; MADEL). Autoimmunkörper gegen Herzgewebe sind beim Menschen in Fällen von Postinfarkt-Syndrom, Postcardiotomie-Syndrom, nach Brustwandtraumen und bei rheumatischem Fieber nachgewiesen worden (DRESSLER; WOLFF u. GRUNFELD). Es besteht die Vermutung, dass an den innergeweblichen Vorgängen bei chronisch-rezidivierender Myocarditis und chronisch-rezidivierender Perikarditis auch Autoimmunisationsvorgänge beteiligt sind.

B e h a n d l u n g d e r C o x s a c k i e -

M y o - u n d P e r i k a r d i t i s

Die Therapie der Coxsackie-Myo- und Perikarditis ist symptomatisch und besteht vorwiegend aus Ruhigstellung und Kreislaufstützung. Eine spezifische Therapie gibt es noch nicht. Das Virus war bisher gegen alle Antibiotica resistent. Im fieberhaften Initialstadium sind Antipyretica sinnvoll. Bei Kindern wird häufig zur Hebung der immunologischen Abwehrvorgänge Gamma-Globulin versucht. Der Einsatz von Antibiotica ist lediglich gegen eine bakterielle Mischinfektion nützlich, die sich bei Coxsackie-Erkrankungen gelegentlich im Rachenraum und in den Atemswegen einstellt. Die Schädigung der Oberflächenepithelien begünstigt bei Coxsackie-Infektionen das Angehen bakterieller Entzündungen, so bei Herpangina und interstitieller Pneumonie sowie bei Lungenstauung, welche sich im Rahmen einer zumindest transitorischen Herzinsuffizienz bei akuter Coxsackie-Myocarditis finden kann. Die Ruhigstellung soll auch bei leichten Fällen durch Bettruhe erfolgen. Verabreichung von Digitalispräparaten oder Strophanthin zur Kreislaufstützung ist auf Fälle von beginnender oder manifester Herzinsuffizienz beschränkt. Bei tachykarden Zuständen ist die Anwendung von Digitoxin oder Novocamid erfolgversprechend. O_2 -Mangel soll vermieden werden. PEARCE und DELAGUE konnten tierexperimentell zeigen, dass die entzündlichen Vorgänge im Herzmuskel unter Sauerstoffmangel eine Verschlimmerung erfahren. Frische Luftzufuhr ist deshalb bei leichten und O_2 -Beatmung bei schweren Fällen von Coxsackie-Myocarditis erforderlich. Der Nutzen von Cortison ist bei der Coxsackie-Myocarditis umstritten. Einige Autoren glauben gute Erfolge gesehen zu haben (HOSIER u. NEWTON; JAVETT et al.; KAGAN u. BERNKOPF).

Auch AGRANAT, der aus Johannesburg im Jahre 1961 über eine schwere Coxsackie-Myocarditis bei einem 39 jährigen Mann berichtete, die mit Kollapszuständen und cardialer Dekompensation fast letal ausgegangen war, glaubt die Heilung auf die Anwendung von Cortison zurückführen zu können. Andere Autoren warnen vor Anwendung von Cortison, wobei sie sich auf tierexperimentelle Untersuchungen stützen. Normalerweise geht eine experimentelle Infektion mit Coxsackie-Viren nur bei infantilen Mäusen oder Hamstern an. Schon 10 Tage alte Tiere sind völlig resistent. KILBOURNE, WILSON u. PERRIER konnten bei experimenteller Infektion mit Coxsackie-B 3-Viren zeigen, dass auch erwachsene Tiere in typischer Weise erkranken, wenn sie mit Cortison vorbehandelt wurden. KILBOURNE u. HORSFALL sowie RABIN et al. stellten weiter fest, dass die experimentelle Infektion mit Coxsackie-B 3-Viren bei Mäusen zu ausgedehnten Myocardnekrosen führt, wenn die Tiere gleichzeitig Cortison erhalten. Die Beobachtungen wurden von SULKIN, WALLIS u. DONALDSON für Coxsackie-B 1 und B 2 Viren bestätigt. Möglicherweise behindert Cortison die immunologischen Abwehrvorgänge und führt zu einer Minderung der Geweberesistenz. GLAYCHEN beobachtete 1961 in Johannesburg bei einer 24 jährigen Frau, die an Coxsackie-Myocarditis, Pleurodynie, Oophoritis und Meningitis erkrankt war, ein klinisches und elektrocardiographisches Aufflackern der Erkrankung durch Cortisonstösse 5 und 7 Wochen nach Krankheitsbeginn. Im EKG kam es regelmäßig zu erneuter ST-Senkung und T-Inversion. Ebenso rezidierte regelmässig ein anfänglicher maculo-papulöser Rash. Nach endgültigem Absetzen von Cortison heilte die Erkrankung aus. Der Autor sieht in der Cortisontherapie die Gefahr einer Begünstigung im Auftreten von Coxsackie-Syndromen und insbesondere die Gefahr einer Verschlimmerung der Myocarditis. COSSART, BURGESS u. NASH empfahlen bei Coxsackie-Myocarditis eine Cortisontherapie vorerst zu vermeiden, solange eine definitive Klärung nicht vorliegt. Sie hatten 1965 aus Sidney die letale Erkrankung eines 32 jährigen Mannes an schwerer Cox-

sackie-Myocarditis mit Herzinsuffizienz berichtet, der bis zum Eintreffen des virologischen Untersuchungsergebnisses auch Cortison erhalten hatte.

Auch bei einer akuten Cocksackie-Perikarditis ist im fieberhaften und meist auch schmerzhaften Initialstadium die Verabreichung von Antipyretica und Analgetica angezeigt. Gegen die häufig attackenartig auftretenden, präcordialen Schmerzen soll eine Anästhesie des linksseitigen Ganglion stellatum nach WOLFF u. GRUNFELD besonders wirksam sein. Soweit die akute Cocksackie-Perikarditis mit einer Myocarditis kombiniert ist, gilt für ihre Behandlung sinngemäss das oben Gesagte. Die eine akute Perikarditis üblicherweise begleitende Aussenschichtschädigung des Myocards scheint bisher nicht als Gegengrund für eine Cortisonbehandlung aufgefasst worden zu sein. Ungünstige Verläufe sind nicht bekannt geworden. Bei der akuten, benignen Perikarditis war häufig Cortison in der Absicht gegeben worden, einer verstärkten Exsudation und Verschwielung entgegen zu wirken. Die Ergebnisse waren in der Literatur günstig (HAMM u. WILKE; GROSS). Auch bei Cocksackie-Perikarditis sind gute Ergebnisse mitgeteilt worden (SMITH; WOODWARD; LIEBESKIND; ARTENSTEIN). Bei der ohnehin günstigen Prognose der Cocksackie-Perikarditis kann aber die Cortisontherapie auf jene Fälle beschränkt bleiben, die eine erhöhte Exsudation aufweisen. In diesem Sinne gebührt den mehrfachen letalen Verläufen akuter, benigner Perikarditis durch Herztamponade eine vermehrte Beachtung insbesondere, weil sie in der Mehrzahl durch eine Antikoagulantientherapie ausgelöst wurden (PRICE; SWAN; GOODMAN; MC CORD u. TAGUCHI; POMERANCE et al.) Bevor in der Annahme eines Herzinfarktes eine Antikoagulantientherapie begonnen wird, ist eine Abgrenzung gegen eine akute, benigne Perikarditis erforderlich. In zweifelhaften Fällen kann abwartendes Verhalten günstiger sein.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Im Rahmen dieser Arbeit wird dargestellt, dass Coxsackie-Infektionen nicht nur bei Kleinkindern, wie bisher angenommen, sondern auch bei Erwachsenen eine häufige und wichtige Ursache akuter, viraler Myocarditis und akuter, viraler Perikarditis sind.

Verfasser erörtert zunächst die noch offenen Fragen der kausalen Beziehungen zwischen Virus-Infektion und Herzerkrankung. Nach einem Überblick über die Virologie und Epidemiologie bei Coxsackie-Infektionen folgt eine Darstellung der neuzeitlichen virologischen Diagnostik mit besonderer Berücksichtigung der Bewertung der serologischen Methoden. Das weite Spektrum der klinischen Syndrome und Organmanifestationen, unter denen die Affektionen des Herzens eine erhöhte Bedeutung haben, ist kurz skizziert. Die Erörterung der Herzaaffektionen erfolgt unter den klinisch abgrenzbaren Formen der akuten Myocarditis und akuten Perikarditis, wobei das vorhandene klinische und autopsische Material des Schrifttums auch im Hinblick auf einen Virusbefall des Endokards ausgewertet wurde.

Grösserer Raum wird der Darstellung der Coxsackie-Myocarditis gewährt, wobei der Verfasser der besseren Übersicht wegen auch einen kurzen Abriss ihrer Verlaufsform im Kleinstkindesalter, die durch besonders hohe Letalität ausgezeichnet ist, voranstellt. Veröffentlichungen über Erkrankungsfälle bei Erwachsenen liegen in Deutschland noch nicht vor. Die Durchforschung des Weltschrifttums förderte aber einige sporadische Mitteilungen zutage, welche zeigen, dass sowohl leichte und subklinische Formen als auch schwere und tödliche Verläufe vorkommen. Die Erscheinungsformen der Coxsackie-Myocarditis bei Erwachsenen werden unter Auswertung dieser Fälle und 12 eigener Beobachtungen dargestellt; ebenso ihre klinische und virologische

Diagnose, ihre Prognose und ihre pathologisch-anatomischen Befunde.

In ähnlicher Weise werden die klinischen Erscheinungsformen der akuten Cocksackie-Perikarditis an vier eigenen Fällen demonstriert. Hierbei erfährt die differentialdiagnostische Abgrenzung dieses Krankheitsbildes gegenüber dem Herzinfarkt eine erhöhte Beachtung.

Die Arbeit schliesst mit einer Abhandlung der derzeitigen Therapie der Cocksackie-Myocarditis und Perikarditis. Dabei wird auch die Problematik der Cortison-Therapie beleuchtet. Ferner wird auf die Gefahren hingewiesen, welche bei einer akuten Cocksackie-Perikarditis durch eine Antikoagulierung in der irrtümlichen Annahme eines Herzinfarktes entstehen können.

Für die freundliche Überlassung des Themas
und die Genehmigung, die Untersuchungsbe-
funde der Klinik verwenden zu dürfen, möch-
te ich Herrn P r o f . D r . S e i t z und
Herrn P r o f . D r . Z ö l l n e r meinen
herzlichsten Dank aussprechen.

Literaturverzeichnis

- Adams C.W.: Tularemic pericarditis. Dis. chest. 34, 632;1958
- Post viral myocarditis associated with the influenza virus. Amer. J. Card. 4,56; 1959
- Agranat A.L.: A near fatal case of Coxsackie -B 1 myocarditis with pericarditis in adult. S.Afr. Med. J. 35,831; 1961
- Amelung D.: Klinische Erfahrungen mit dem Absorptionstest zur Differenzierung der Lactat-Dehydrogenase des Serums. Dtsch. Med. Wschr. 40,1940; 1963
- Anderson T., Foulis M.A., Grist N.R., Landsman J.B.: Clinical und laboratory observations in a small pox outbreak. Lancet 1,1248; 1951
- Archetti I., Bortolozzi M.: Un virus del tipo Coxsackie isolato durante un epidemia clinicamente non precisata. R.C. Ist. sup. Sanita (Roma) 17,999;1954
- Artenstein M.S., Cadigan F.C., Büscher E.L.: Epidemic Coxsackie-virus infection with mixed clinical manifestations. Ann. Intern. Med. 60,196;1964
- Babb I.M., Stoneman, Stern H.: Myocarditis caused by Coxsackie-virus B 5. Arch. Dis. Child 36,551;1961
- Babott F.L., Gordeon J.E.: Modern measles. Amer. J. Med. SC. 228,334;1951
- Bain H.W., Mc Lean D.M., Walker S.: Epidemic pleurodynia due to Coxsackie-B 5 virus. Pediatrics 27, 889;1961
- Barnes A.R., Burchel H.B.: Acute pericarditis simulating acute coronary occlusion. Amer. Heart J. 23, 247;1942
- Bates T.: Poliomyelitis in pregnancy, fetus and newborn. Amer. J. Dis. Child 90,189;1955
- Bell J.F., Meis A.: Pericarditis in infection due to Coxsackie-virus group B 3. New Engl. J. Med. 261, 126;1959
- Bellin H.: Myocarditis und Encephalomyocarditis als Folge von Coxsackie-B Infektion bei Kleinkindern. Z.Bl.allg. Path. 106, 259;1964
- Bengtson E., Nordenstam K.: Cardiovascular complications of fatal cases of poliomyelitis. Acta med. scand. 154,95;1956
- Benirschke K., Kibrick S., Craigh J.M.: The pathology of fatal Coxsackie-infection in the newborn. Amer. J. Path. 34,587;1958

- Berger E., Roulet F.: Beiträge zur Ausscheidung und Tierpathogenetic des Coxsackie-Virus. Schweiz. Z.Path. 15,462;1952
- Bing H.J.: Epidemic pericarditis. Acta med. Scand. 80,29;1933
- Böttiger M., Hohnson T., Zeipel G.: Familien-Infektion mit akuter Perikarditis, Myocarditis und Coxsackie-virus B 5. Arch. ges. Virusforsch. 13, 151;1963
- Borden C.W.: Acute myocarditis. Amer. Heart J. 39,131;1951
- Bourne W.A.: Acute pericarditis simulating cardiac infarction. Brit. Med. J. 2,579;1949
- Bower R.D., Gerrard J., Mac Gregor M.E.: Acute benign pericarditis. Brit. Med. J. I, 244;1953
- Brehme T.: Über ECHO- und Coxsackie-Viren, ihre epidemiologische und klinische Bedeutung. Kinderärztl. Praxis 25,516; 1958
- Breton A.: Les formes pulmonaires et prolongée de maladie de Bornholm. J. Franc. Med. Chir. Thorax 7,263; 1953
- Brodie H.R., Marchesault: Acute benign pericarditis caused by Coxsackie-Virus Group B. Mew Engl. J. Med. 262, 1278;1960
- Brohl J., Helmstaedt K., Lennartz H., Maas G.: Über eine Epidemie von Coxsackie-Virus. Z.ärztl. Fortb. 51, 499; 1957
- Bullington R.H., Bullington J.D.: "Pseudoinfarction" phenomenon of acute pericarditis. J. Amer. Med. Ass. 171, 2205;1959
- Buttler, Skelton, Hodges, Mac Callum: Tödl. Coxsackie-Infektion bei Neugeborenen. Brit. Med. J. 1, 1251; 1962
- Cannel D.E.: Myocardial degeneration in yellow fever. Amer. J. Path. 4,431; 1928
- Campman D.W., Overhold E.: Acute benign idiopathic pericarditis. Arch. Intern. Med. 99,708; 1957
- Carcassi U., Tuveri A.: Two cases of acute pericarditis due to Coxsackie B 2. Aggiorn. Mal. Infez. 5,1; 1959
- Clark E.: Pericarditis. Bull. N.Y. Acad. Med. 40,511; 1964
- Coffen C.W., Scarf M.: Acute pericarditis simulating coronary artery occlusion. Amer. Heart J. 32, 515; 1946
- Comeau W.J.: Diffuse parietal endocardial sclerosis. Amer. J. Path. 13, 277;1937

- Conolly J.: Myocarditis during Coxsackie-B 5 infection. Brit. Med. J. 5229, 877; 1961
- Cossart E.Y., Burgess I.A., Nash F.D.: Fatal Coxsackie-B myocarditis in an adult. Med. J. Austr. 1, 337; 1965
- Craighead J.E.: Orchitis due to Coxsackie-virus B 5. New. Engl. Med. J. 267,498; 1962
- Crefeld van, S.: Myocarditis in childhood. Indiana J. Child Health. 1,813;1962
- Cremer H.J.: Coxsackie-virus infection of the newborn with Encephalomyocarditis. Deutsch. Med. Wschr. 87, 2436; 1962
- Csonka G.W., Oates I.K.: Pericarditis and elektrocardiographic changes in Reiters- syndrome. Brit. Med. J. L,866; 1957
- Cutforth R., Newman N.M.: Electrical reversion of Wolff-Parkinson - White tachykardia during Coxsackie-myocarditis in an infant. Med. J. Austr. 2,958; 1965
- Dalldorf D.: The Coxsackie-virus. Bull. N.Y. Acad. Med. 26, 329;1950
- From Clostridium Welchii to the Coxsackie-virus: changing microbiologie. J. Mount Sinai Hosp. 19,396; 1952
- G., Sycles, G.M.: An unidentified filtrable agent isolated from the feces of children with paralysis. Science 108, 61; 1948
- G., Sycles G.M.: The sparing effect of the Coxsackie-virus infection on the experimental poliomyelitis. J. exp. Med. 94, 65; 1951
- G., Weygang H.: Poliomyelitis as a complex infection. J. exp. Med. 106, 69;1959
- Davies D.H.: Acute benign. pericarditis of unknown origin. Brit. Heart J. 14, 309; 1952
- Davies A.M., Gery B.: Role of antibody in heart disease. Amer. Heart J. 60,607; 1960
- Degen J.A.: Visceral pathologic in measles. Amer. J. Med. Sc. 194, 104; 1957
- Delaney T.W., Fukunaga F.H.: Myocarditis in the newborn infant with Encephalomeningitis due to Coxsackie-virus B 4. New. Engl. J. Med. 259,234; 1958
- Deibel R., Vivell O.: Erfahrungen mit der Komplementbindungsreaktion auf Poliomyelitis. Z. Kinderheilk. 80, 607; 1958
- Dolgopoi V.B., Crayan M.D.: Myocardial damage in poliomyelitis. Arch. Path. Chicago 46, 202; 1948

- Domök J., Molnar E., Farkas E.: Virological investigations into the Bornholm disease epidemic in Hungary in 1958. *Vopr. Virusol.* 3, 321; 1960
- Dressler W.: Pericarditis after acute myocardial infarction. *J. Amer. Med. Ass.* 173, 1225; 1960
- Dye D.L.: Primary myocardial disease in the middle life. *Geriatrics* 20, 332; 1964
- Emdil J.A.: Cocksackie A 10 virus infection among infectious hepatitis contacts. *Canac. Edm. Ass. J.* 93, 740; 1965
- Evans E.: Symposium of pericarditis introduction. *Amer. J. Cardiol.* 7, 1; 1961
- Fechner R.E., Smith M.G., Middlekamp J.N.: Cocksackie B virus infection of the newborn. *Amer. J. Path.* 42, 493; 1963
- Fifer W.R.: Cocksackie disease virus B 2. *Minn. Med.* 43, 655; 1960
- Fiedler A.: Über akute interstitielle Myocarditis. Festschrift zur feierlichen Eröffnung des Stadtkrankenhauses zu Dresden-Friedrichstadt. pp. 2-24 Part. 2; 1899
- Finkelstein D., Klainer M.J.: Pericarditis associated with primary atypical pneumonia. *Amer. Heart J.* 28, 385; 1944
- Finland M., Parker F., Barnes M.W., Joliff L.S.: Acute myocarditis in influenza A infection. *Ann J. M.Sc.* 209, 455; 1945
- Finn J.J., Weller T. H., Worton H.R.: Epidemic pleurodynia. *Arch. Intern. Med.* 83, 305; 1949
- Fish M., Barton H.R.: Heart involvement in infection mononucleosis. *Arch. Intern. Med.* 105, 636; 1958
- Flewett T.H.: Histol. study of two cases of Cocksackie B virus pneumonia in children. *J. Lin. Path.* 18, 743; 1965
- Hand, foot and mouth disease with Cocksackie-A 5 virus. *J. Clin. Path.* 16, 53; 1963
- Fletcher E., Brennan C.F.: Cardiac complications of Cocksackie-virus infection. *Lancet* I, 913; 1957
- Fontaine G.: Primary acute myocarditis in infant. *Presse Med.* 71, 1477; 1963
- Friestadt W.: Epidemic nephropathic - epidemic myalgic. *T. Norsk. Laegef.* 80, 653; 1960
- Freudenberg E.: Zur Klinik der Erkrankungen durch Cocksackie-Virus. *Münchener Med. Wschr.* 94, 476; 1952

- Freudenberg E., Roulet F., Nicole R.: Kongenitale Infektion mit Coxsackie-Virus. *Ann. pädiat. Basel* 178, 150; 1952
- Gamba D.: Cases of viral myocarditis in newborn infant. *Rev. Med. Suisse rom.* 86, 206; 1966
- Gardner C.C.: Acute pericarditis as the initial manifestation of infection mononucleosis. *Amer. J. Med. Sci.* 237, 352; 1959
- Gear J., Measroch V., Prinsloo G.: The medical and public health importance of the Coxsackie viruses. *S.Afr. Med. J.* 30, 806; 1956
- Giles C., Shuttleworth E.M.: Postmortem findings in 46 influenza deaths. *Lancet* 2, 1224; 1957
- Gill E., Gorby E.W.: Myocarditis und Perikarditis infolge Coxsackie-Virus-Infektion. *Dtsch. Med. Wschr.* 86, 1234; 1961
- Gillet R.L.: Acute benign pericarditis and Coxsackie virus. *New Engl. J. Med.* 261, 838; 1959
- Glaychen D.: Epidemic pleurodynia, orchitis and myocarditis in an adult due to Coxsackie virus B 5. *Brit. Med. J.* 2 870; 1961
- Godfrey J.: Myocardial involvement in acute nonspezifische pericarditis. *Amer. Int. Med.* 35, 1336; 1951
- Goetz O.: Die Bedeutung der Komplementbindungsreaktion für die Diagnostik von Coxsackie-Infektionen. *Z. Kinderheilk.* 82, 271; 1959
- Goldberg M.F., Mc Adams A.I.: Myocarditis possibly due to Coxsackie virus A 16. *J. Ped.* 62, 762; 1963
- Goldfinger D., Schreiber W., Wosika P.H.: Permanent heart block following German measles. *Amer. J. Med.* 2, 320; 1947
- Goldman A.M.: Acute myocarditis simulating myocardial infarction. *A.M. Dis. Chest.* 41, 61; 1962
- Goldman M.J., Lau F.Y.K.: Acute pericarditis associated with serum sickness. *New Engl. J. Med.* 250, 287; 1954
- Goodman H.L.: Acute nonspezifische pericarditis with cardiac tamponade. *Amer. Int. Med.* 48, 406; 1954
- Gordon R.W., Lennet E.H., Sandrock R.S.: The varied clinical manifestations of Coxsackie virus infections. *A.M.A. Arch. Int. Med.* 103, 63; 1959

- Gore I., Saphir O.: Myocarditis, a classification of 1402 cases. *Amer. Heart. J.* 34, 827; 1947
- Grist N.R.: Isolation of Coxsackie A 7 virus in Scotland. *Lancet* I, 1954; 1960
- Grundler E.: Parotitis epidemica. *Hb. Kinderheilk.* 5, 116; 1963
- Guistra F.X., Nelson D.C.: Myocarditis following measles. *Amer. J. Dis. Child.* 79, 487; 1950
- Hackel D.E.: Myocarditis in association with varizella. *Amer. J. Path.* 29, 369; 1953
- Hakkila J., Frick H.M., Halonen P.J.: Pericarditis and Myocarditis caused by Toxoplasma. *Amer. Heart J.* 55, 758; 1958
- Hamm J., Wilke K.H.: Akute unspezifische, gutartige Perikarditis. *Dtsch. Med. Wschr.* 90, 1; 1965
- Heckscher H.: Myositis epidemica. *Acta med. Scand.* 80, 251; 1933.
- Hedlund P., Lycke E., Tibbin G.: The association of acute benign pericarditis in adults with Coxsackie B 5. *Act. med. Scand.* 172, 323; 1962
- Hennigst W.: Orientierende Untersuchungen über Vorkommen von neutralisierenden Antikörpern gegen Coxsackie in gesunder Bevölkerung. *Z. Hyg.* 148, 307; 1962
- Hodges R.M.: Idiopathische Pericarditis. *Boston med. surg. J.* 51, 140; 1854
- Holzmann Elektrocardiographische Befunde bei Pericarditis. *Z. klin. Med.* 128, 731; 1935
- Hosier D.M., Newton W.A.: Serious Coxsackie-infektions in the infants and children. *Amer. Med. Ass. J. Dis. Child.* 92, 251; 1958
- Howlett I.G., Kalz F., Somco F.: A new syndrome of parotitis with herpangina caused by Coxsackie virus. *Canad. Med. Ass.* 77, 5; 1957
- Hübner R.J., Cole R.M., Beeman E.A., Bell J.A.: Herpangina. *J. Amer. Med. Ass.* 145, 623; 1951
- Jack I., Townly R.R.: Acute, aseptic myocarditis of newborn infants due to Coxsackie viruses. *Med. J. Austr.* 48, 265; 1961
- Jager de, H.: Myocarditis in newborn caused by Coxsackie virus. *Med. T. Geneesk.* 101, 1513; 1957
- Javett S.N., Heymann S., Mundel B., Peppler W.J., Lurie H.J., Gear I., Measroch V., Kirsch Z.: Myocarditis in the newborn. *J. Pediat.* 48, 1; 1956

- Johnson T.: Family infection by Coxsackie virus.
Arch. ges. Virusforsch. 5,384; 1954
- Laboratory infections with Coxsackie virus.
Arch. ges. Virusforsch. (Wien) 5,250; 1953
 - T., Lundmark C.: Histopathological studies of Coxsackie virus infection in mice.
Ibidem 6, 262; 1955
- Johnson R.T., Portnoy B., Rogers N.G., Büscher E.L.: Acute benign pericarditis. Arch. Intern. Med. 108,823; 1961
- Jungebluth C.W., Edward J.E.: Isolation of Poliomyelitis from heart of fatal case. Amer. J. Clin. Path. 21, 601; 1951
- Jusatz J.H.: Allgemeine Epidemiologie. Hb. Kinderheilk. 5, 14; 1963
- Kagan H., Bernkopf H.: Pericarditis caused by Coxsackie virus B. Ann. pediat. Basel 189, 44; 1957
- Kalmanson R.B., Kalmanson R.W.: An elevation of the serum glutamic oxaloacetic transaminase activity in pericarditis. Amer. Heart J. 55, 739; 1958
- Keller W., Sauthoff R.: Über die Bildung neutralisierender Antikörper. Dtsch. Med. Wschr. 80, 1329; 1955
- Kierick S., Benirschke K.: Severe generalized disease occurring in the newborn period and due to Coxsackie virus B. Pediatrics 22, 857; 1958
- Kibrick S.: Acute aseptic myocarditis and meningoencephalitis in the newborn child infected with Coxsackie-virus group B 3. New Engl. Med. J. 255, 883; 1956
- Kilbourne E.D., Wilson D.B., Perrier D.: The induction of gross myocardial lesions by a Coxsackie virus and Cortison. J. Clin. Invest. 35, 362; 1956
- E.D., Horsfall: zit. Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 77, 135; 1951
 - E.D., Smart K.M., Pokorny B.A.: Inhibition by Cortison of the Synthetic and Action of Interferon. Nature (London) 190, 650; 1961
- Kipps A., Naude W.: Coxsackie virus myocarditis of the newborn. Med. Proc. 4, 401; 1958
- Kiss A., Slapak D.: Über einen Fall von Myocarditis mit dem Bild eines Herzmuskelfinfarktes im EKG. Wien. Z. Inn. Med. 32, 193; 1951
- Kleinfeld M., Milles S., Lidky M.: Mumps-Perikarditis. Amer. Heart J. 55, 153; 1958

- Kraus N., Müller E.: Klinische Beobachtungen über eine neuartige Nierenerkrankung mit Isolierung von Coxsackie-Virus. Z. Ärztl. Fortb. 57, 217; 1963
- Krech U.: Die Bedeutung der ECHO-Viren für die Ätiologie Poliomyelitis ähnlicher Krankheitsbilder. Schw. Med. Wschr. 89, 676; 1959
- Kuwert E., Lennartz H.: Zur Serologie der Infektion mit Coxsackie-B 5 Virus. Z. Bl. Bakt. 191, 127; 1963
- Lane A.J.: Acute nonspezifische pericarditis associated with high titres to a Coxsackie virus group B 4. Proc. Roy. Soc. Med. 52, 232; 1961
- Larson R., Scherb R.E.: Coccidioides pericarditis. Circulation 7, 211; 1953
- Lennartz H.: Infektion mit Enteroviren. Ergebn. Inn. Med. u. Kinderheilk. 20, 89; 1963
- Coxsackie- und ECHO-Virus Isolierungen 1958. Zbl. Bakt. 176, 385; 1959
- Lerner A.M., Finland M.: Cox sackie virus infection. Arch. Int. Med. 108, 329; 1961
- Lerner A.M.: An experimental approach to virus myocarditis. Prog. Med. Virol. 7, 97; 1965
- Levander G., Lindgren P.: Myocarditis-Studien. Cardiologica Basel 45, 362; 1964
- Lewes D., Lane W.F.: Acute benign pericarditis due to Coxsackie virus group B 3. Lancet II, 1385; 1961
- Liebeskind D.: La pericardite à virus du groupe Coxsackie B 5. Helv. Med. Act. 30, 247; 1963
- Lippi M., Benedetto A., Mantoldo T.: Pericardite da virua Coxsackie. Arch. Ital. Sci. Med. Trop. 43, 11; 1962
- Lou T.Y., Wenner H.A., Kamitsuka P.S.: Experimental infections with Coxsackie virus. Arch. ges. Virusforsch. 10, 451; 1961
- Ludden E.T., Edwards I.E.: Carditis by poliomyelitis. Amer. J. Path. 24, 357; 1949
- Lukacs V.F., Romhányi J.: Über eine Epidemie von Meningoencephalomyocarditis bei Neugeborenen während der Bornholmer Krankheit in Ungarn 1958. Ann. pediat. Basel 194, 89; 1960
- Lukacs V.F.: Further investigations of children, who fell ill with Coxsackie B 3 meningo-encephalo- myocarditis in 1958. Act. Pediat. Acad. Sci. Hung. 6, 183; 1965
- Lukes I.: Myocarditis und Meningoencephalitis durch Coxsackie B 3 Virus. Cesk. Pediat. 14, 731; 1959

- Lustig de, E.S.: Interference entre les virus de Coxsackie et de poliomyelitis sur la culture de Hela. C.R. Soc. Biol. (Paris) 15, 2017; 1956
- Lycke E.: Interference between poliomyelitis and Coxsackie B and ECHO-virus. Arch. ges. Virusforsch. (Wien) 8,351; 1958
- Lyon E.: Virus diseases and cardiovascular system. New York, London 1956
- Mandin J., Mandin M.A.: Les pericardites virales considération étiologiques à propos des virus Coxsackie. Montpellier Med. 64, 136; 1963
- Mandin A.: Compression aigue du Coeur (tamponade) aux cours des pericardites virales. Thèse, Montpellier 1963 bibliogr. 196 réf.
- Mandelbaum T., Terk B.H.: Pericarditis in association with chicken pox. J. Amer. Med. Ass. 170, 191; 1959
- Martini G.H.: Akute benigne Perikarditis. Verh. Kongr. Nordwestdt. Ges. Inn Med. 50; 1958
- Mac Kusic V.A., Harvey A.M.: Diseases of pericardium. Advanc. Int. Med. 7, 157; 1955
- Mac Lean D.M., Donohoe W.L., Snelling C.E., Willie J.C.: Coxsackie B 5 virus as a cause of neonatal encephalitis and myocarditis. Canad. Med. Ass. J. 85, 1046; 1951
- D.M., Walker S.J., Bain H.W.: Coxsackie B 5 virus in association with pericarditis and pleurodynia. Canad. Med. Ass. J. 79, 789; 1958
- Mc Cord M.C., Taguchi J.T.: Fatal case of acute nonspecific pericarditis. Arch. Int. Med. 87, 727; 1951
- Melnick J.L., Curnen L.: The Coxsackie-group. In T.M. Rivers: Viral and Rickettsial Infections of man. 2. ed. 388 Philadelphia 1952
- J.L., Kraft L.: Differentiation of immunological types among the Coxsackie viruses. Fed. Proc. 9, 585; 1956
- Merab A., Taleb N.: Les pericardites Hodgkin. Sem. Hôsp. Paris 35, 2590; 1959
- Menichini G., Fiaschi S., Fratta B.: Kreatinin- Blutspegel bei Coxsackie-Virus-Erkrankungen. Riv. Clin. Pediat. 62, 546; 1958
- Middlekamp J.N.: Varicella in newborn twins. J. Pediat. 43, 573; 1953
- Miller H., Urichio I.F.: Acute pericarditis associated with infectious mononucleosis. New Engl. J. Med. 249, 136; 1953

- Minzter A.: Orchitis as a complication of Cocksackie-virus infection. J. Med. Soc. New Jersey 60, 463; 1963
- Monaldi de Santis T., Benedetto A., Montalto T.: Pericarditis infection due to Cocksackie virus group B 2. Brit. Med. J. II, 1451; 1963
- Montgomery J., Gear J., Prinsloo F., Kahn M., Kirsch Z.G.: Myocarditis in the newborn. S.Afr. Med. J. 29, 608; 1955
- Mossy J., Gear J.C.: Encephalomyelitis, myocarditis and adrenal cortical necrosis in Cocksackie B 3 virus infection. A.M.A. Arch. Path. 70, 614; 1960
- Movitt E.R.: Acute benign pericarditis. Report of two cases with Cocksackie virus group A and B. New. Engl. Med. J. 259, 1082; 1958
- Müller J., Kasova V.: Myocarditis der Erwachsenen bei Cocksackie-Viruserkrankungen. Z.ges. inn. Med. 15, 260; 1960
- Naude W., Selzer G., Kipps A.: Cocksackie virus myocarditis of the newborn. Med. Proc. 4, 397; 1958
- Nitsch K.: Myocarditis im Kindesalter. Medizinische 1229; 1959
- Encephalomyocarditis bei Kindern. Med. Klinik 45, 1774; 1964
- Spätprognose kindlicher Herzscheiden. Mschr. Kinderheilk. 101, 16; 1953
- Null F.C., Castle C.H.: Adult pericarditis and myocarditis due to Cocksackie virus group B 5. New. Egl. Med.J. 261, 937; 1959
- Paatsch M.: Das Blutbild bei Cocksackie-Virus-Infektion. Mschr. Kinderheilk. 113, 61; 1963
- Pansini R., Fersini D., Farinelli A., Sbrighi V., Ripa R., Grandi L.: Primäre Myocarditis bei einer Erwachsenen durch Cocksackie Virus B 5 mit anfallsweisen Krisen durch paroxysmale Kammertachykardien mit letalem Verlauf. Minerva Med. 55, 1641; 1964
- Partilla H.: Seltene Verlaufsformen der Myocarditis. Wien. klin. Wschr. 76, 282; 1964
- Pearce J.M., Lange G.: zit. Arch. Path. 44, 103; 1947
- Peltier L., Vialard I.C., Aubertin M.E.: Sur un cas de maladie de Bornholm. J. Med. Bordeaux 130, 465; 1953
- Plager H., Beebe R., Killer I.: Cocksackie B 5 pericarditis in pregnancy. Arch. Int. Med. 110, 735; 1962

- Pollen R.H.: Myocarditis due to Coxsackie virus group B 5
Amer. J. Cardiol. 12, 736; 1963
- Pommerance M., Perschuk E., Hofman J.R.: Fatal case of acute
benign nonspezific pericarditis. New York
State J. Med. 52, 95; 1952
- Price J.D.E., Hutchinson J.L., Reid E.H.S.: Benign idiopathic
pericarditis, a fatal case. Amer. Heart. J. 51,
628; 1956
- Rabin E.R., Hassan S., Jenson A.B., Melnick J.L.: Coxsackie
virus B 3 myocarditis in mice. Amer. J. Path.
44, 775; 1964
- Rabin E.R.: Viral myocarditis. Cardiovasc. Res. Cent. Bull.
4, 2; 1965
- Rapmund G.: Neonatal myocarditis and meningoencephalitis
due to Coxsackie virus B 4. New. Engl. Med. J.
260, 819; 1959
- Reitter W.: Arthralgien im Zusammenhang mit Coxsackie-Infek-
tion. z.Zeit im Druck.
- Ramos - Alvarez M.: Cytopathogenetic enteritic viruses associ-
ated with undifferentiated syndroms in early
childhood. Ann. N.Y. Acad. Sc. 67, 326; 1957
- Rentsch M.: Die Coxsackie-Infektion im Kindesalter.
Praxis 53, 2; 1964
- Ross L.J.: Elektrocardiographic findings in measles.
Amer. J. Dis. Child 83, 282; 1952
- Rossi E.: Coxsackie- Virus-Myocarditis. Arch. Ges. Virus-
forsch. 13, 151; 1963
- E., Weber J.W.: Betrachtungen über verschiedene Formen
von Cardiopathie in früher Kindheit. Wien. Klin.
Wchr. 75, 30; 1963
- Ritis de, L., Pinca A.: Acute myocarditis due to Coxsackie
B 5. Acta Pediat. Lat. 16, 158; 1963
- Robberts R., Lydon M., Mac Intosh M.: Coxsackie-Pericarditis.
Canad. Med. Assoc. J. 80, 722; 1959
- Robino G., Perman A., Togo I., Reback J.: Fatal neonatal
infection due to Coxsackie B 2. J. Pediat.
61, 911; 1962
- Roseman D.M., Barry R.M.: Acute pericarditis as the first
manifestation of infectious mononucleosis.
Ann. Int. Med. 47, 351; 1957
- Rosenberg D.H.: Acute myocarditis in Mumps.
Arch. Int. Med. 76, 257; 1945

- Rudder de, B.: Myalgia acuta epidemica u. Poliomyelitis epidemica. Klin. Wschr. 16, 585; 1937
- Sanders V.: Viral myocarditis. Amer. Heart J. 66, 707; 1963
- Sanders F., Favour C.B.: Myocarditis, infectious and immunologic aspects. M. Ann. Distr. of Columbia 31, 310; 1962
- Sanial S.K., Mahdavi M., Gabrielson M.O., Vidone P.A. Browne M.J.: Fatal myocarditis in an adolescent caused by Coxsackie group B 4. Pediatrics 35, 26; 1965
- Saphir O.: Myocarditis. G. Thieme Verlag Stuttgart 1959
- O., Anronin G.D., Yoko H.: Myocarditis in viral hepatitis. Amer. J. Med. Sci. 231, 168; 1956
- Sauthoff R.: Adeno- Virus-Infektionen. Hb. Kinderheilk. 5, 139; 1963
- Schäfer R., Röhrs K., Vivell O.: Encephalomyocarditis-Syndrom beim Neugeborenen infolge Coxsackie B 4 Infektion. Münchener Med. Wschr. 101, 740; 1959
- Scherl N.D.: Acute nonspezifische pericarditis. J. Mt. Sinai Hops. 23, 293; 1956
- Schenk W., Vivell O., Luthardt T., Mass G.: Eine Epidemie durch Coxsackie-Virus Typ B 5 auf einer Neugeborenen- und Säuglingsstation. Arch. Kinderheilk. 170, 41; 1964
- Schölmerich P.: Erkrankungen des Herzens. Myocarditis und weitere Myocardiopathien. Hb. Inn. Med. 9, II, 543; 1960
- Segal F., Tabatznik B.: Postcardiotomie-Syndrome. Amer. Heart J. 59, 175; 1960
- Seifert G.: Zur Pathologie der Virusmyocarditis insbesondere durch Coxsackie-Viren im Säuglings- und Kindesalter. Zbl. Allgem. Path. Anat. 102, 374; 1961
- Die zytomegale Virusmyocarditis. Dtsch. Med. Wschr. 90, 149; 1965
- Shugol G.I.: Pericarditis associated with infectious mononucleosis. Arch. Int. Med. 100, 630; 1957
- Siemenhoff M.L., Uys C.I.: Coxsackie virus myocarditis of the newborn. Med. Proc. 4, 389; 1958
- Silber E.N.: Respiration viruses and heart disease. Ann Int. Med. 48, 228; 1958
- Sitzmann F.C.: Beitrag zur Coxsackie-Myocarditis. Med. Klin. 59, 658; 1964

- Smadel J.E.: Experimental nephritis in rats induced by injection of anti-kidney serum. Immunological studies of nephrotoxin. J. Exper. Med. 64, 921; 1936
- Smith W.G.: Postcardiotomie syndrome, anticoagulants and h mopericardium. Lancet 1, 750; 1961
- Adult heart disease due to Coxsackie virus group B. Brit. Heart J. 28, 204; 1966
- Sode I., Baker W.I.: Acute benign pericarditis and pneumonitis associated with Coxsackie virus B2 infection by a young man. Arch. Int. Med. 10, 313; 1959
- Soffer A.: Elektrocardiographisch abnormalities in acute convalexcent and recurrent stage of idiopathic pericarditis. Amer. Heart J. 60, 927; 1960
- St mmler R.: Die isolierte Fiedlersche Myocarditis. Heft 63 Ver ffentl. morph. Path. Stuttgart 1962
- Stern H.: Some clinical manifestations of Coxsackie virus infection. Brit. Med. J. I, 1061; 1961
- Stickl H.: Viruserkrankungen des Herzens. Med. Welt 2585; 1963
- Stoeber H.: Untersuchungen  ber epidemische Myocarditis des S uglings. Z.Kinderheilk. 71, 319; 1952
- Strachan R.W.: Coxsackie-pericarditis simulating myocardial infarction. Scot. Med. J. 8, 402; 1963
- Suckling P.V., Vogelpoel L.: Coxsackie-Myocarditis of the newborn. Med. Proc. 4, 372; 1958
- Suefuji E.: Studies on neutralized antibodies against Coxsackie virus in human sera. I. Kumamoto Med. Soc. 39, 189; 1965
- Sulkin S.E., Wallis H.C., Donaldson P.: zit. J. inf. Dis. 91, 290; 1952
- Sun N.C., Smith V.M.: Hepatitis associated with Myocarditis. Unusual manifestation of infection with Coxsackie virus group B 3. New. Engl. J. Med. 274, 190; 1966
- Sussman M.L., Strauss L., Hodes H.L.: Fatal Coxsackie group B virus infection in the newborn. Amer. J. Dis. Child 97, 483; 1959
- Swan W.G.: Acute nonspezifische pericarditis. Brit. Heart J. 22, 651; 1960
- Swann N.H.: Epidemic pleurodynia, orchitis and myocarditis in an adult due to Coxsackie virus B 4. Ann. int. Med. 54, 1008; 1961

- Sycles G.M. New types of Cocksackie virus group A.
Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 102, 742; 1959
- Sylvest E.: Den Bornholmske Syge. Diss. Copenhagen 1933
- Teloh H.A.: Myocarditis in poliomyelitis. Arch. Path.
Chicago 55, 408; 1953
- Tuuteri L., Lapinleimu K., Meurman L.: Fatal myocarditis
associated with Cocksackie B 3 infection in
the newborn. Ann. Pediat. Fenn. 9, 56; 1963
- Ulstruff J.C., Kass E.: Acute pericarditis associated with
Cocksackie B 5 virus infection. Acta med. Scand.
172, 297; 1962
- Vanek J., Lukes J., Potuznik V.: Myocarditis and encephali-
tis in newborn infants caused by Cocksackie B
virus. J. Hyg. Epid. Praha 3, 283; 1959
- Varcasia E., Castelli L.: Su di un caso di miocardite da Cox-
sackie B 5. Rec. Ist. super. San Roma 20, 831;
1957
- Verlinde J.D., Kret A., Wyler R.: Myocarditis in the newborn
due to group B Cocksackie virus.
Ann. paediat. Basel. 178, 113; 1956
- Vivell O.: Die klinische Bedeutung der Cocksackie-Viren.
Österr. Z. Kinderheilk. 9, 345; 1954
- Zur Epidemiologie der Cocksackie-A Virusinfek-
tion in Deutschland. Dtsch. Med. Wschr. 81,
405; 1956
- Über Interferenzkrankungen bei Infektions-
krankheiten. Ergebn. Inn. Med. u. Kinderheilk.
9, 345; 1954
- Vivell O., Oster K.: Über die diagnostische und klinische
Bedeutung der Cocksackie-Komplementbindungs-
reaktion. Ärztl. Wschr. 8, 58; 1953
- Weinstein S.B.: Acute benign pericarditis associated with
Cocksackie virus group B 5.
New Engl. J. Med. 254, 265; 1957
- Welsch A., Winter e.: Acute benign nonspezifische pericarditis.
Dtsch. Med. Wschr. 19, 1291; 1954
- Wendkos M.H., Noll J.: Myocarditis caused by epidemic paro-
titis. Amer. Heart J. 27, 414; 1944
- Windorfer A.: Cocksackie-Infektionen Hb. Kinderheilk. 5, 252;
1963
- Cocksackie-Virusinfektion in der Kindheit.
Med. Klin. 58, 1; 1963
- Cocksackie- Virusinfektion in der Kindheit
mit Myocarditis. Mschr. Kinderheilk. 112, 181;
1964

- Wolff L., Grunfeld O.: Pericarditis.
New. Engl. J. Med. 268, 419; 1963
- Woodward T.E., Mc Crumb F.R., Carey T.N., Togo Y.: Viral and rickettsial causes of cardiac diseases in dueting the Coxsackie virus etiology of pericarditis and myocarditis.
Ann. Intern. Med. 53, 1130; 1960
- Wright H.T., Okuyama K., Mc Allister R.M.: An infant fatality associated with Coxsackie B 1 virus.
J. Pediat. 63, 428; 1963
- H.T., Landin B.H., Lencette E.H., Mac Allister R.M.: Fatal infection in an infant associated with Coxsackie group A 16. New. Engl. Med. J. 268, 1041; 1963
- Wuhrmann F.: Die akute Myocarditis. S. Karger. Basel 1939
- Myocardosis. Dtsch. Med. Wschr. 90, 1261; 1965
- Yates R.C., Olson K.B.: Drug induced pericarditis.
New Engl. J. Med. 265, 274; 1961
- Zahorski J.: Herpangina, a spezific infectious disease.
Arch. pediat. 41, 181; 1925
- Herpetic sore throat.
S. Afr. Med. J. 13, 181; 1920

L e b e n s l a u f

Am 21.9.1920 wurde ich in Branitz, Krs. Leobschütz geboren. Nach der Volksschule besuchte ich die Mackensen- Oberschule in Oberglogau und bestand dort am 14.3.1939 die Reifeprüfung. Dann folgte ein halbes Jahr Arbeitsdienst. Mit dem Wintersemester 1939 nahm ich in München das Medizinstudium auf. Am 19.12.1940 bestand ich dort die ärztliche Vorprüfung. Nach dem 5. Semester wurde ich zum Wehrdienst eingezogen und musste das Studium unterbrechen. Nach einer Verwundung konnte ich mit dem Wintersemester 1942/43 das Medizinstudium in München wieder fortsetzen, wobei ich einer Studentenkompanie angehörte. Nach Abschluss des 10. Semesters befand ich mich in München im Staatsexamen, als der Krieg zu Ende ging und erhielt am 23.4.1945 eine Notapprobation. Nach kurzer Kriegsgefangenschaft wurde ich nach Remscheid entlassen. Als der Universitätsbetrieb wieder aufgenommen worden war, vervollständigte ich mein Staatsexamen an der Medizinischen Akademie in Düsseldorf, welches ich am 7.2.1947 mit der Note "gut" bestand und erhielt die Bestallung als Arzt am 19.3.1947. Seitdem arbeitete ich am Krankenhaus Remscheid zunächst als Volontärarzt und später als Assistenzarzt. Zum 1.8.1966 habe ich die Tätigkeit als Krankenhausarzt aufgegeben und beabsichtige, mich demnächst in freier Praxis niederzulassen.
